



IGNORANTIA NOCET

Rozlytrek[®] (entrektynib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/11
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 28.06.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 28 czerwca 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS z dnia 7 czerwca 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 6 lutego 2023 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna • Wybór komparatorów • Opis kierunków analiz
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Opis interwencji • Opis wyboru komparatorów
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego • Opis wyboru komparatorów
	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych • Opis komparatorów
	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Opis komparatorów

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	14
2. Metodyka.....	15
3. Problem zdrowotny	16
3.1. Populacja docelowa	16
3.2. Definicja i klasyfikacja	16
3.3. Etiologia i patogenezę	22
3.4. Rozpoznawanie.....	25
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	34
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	34
3.5.2. Rokowanie i powikłania	35
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	36
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	45
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	52
3.7.1. Wytyczne kliniczne	52
3.7.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	143
4. Interwencja – entrektynib.....	145
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania entrektynibu	149
5. Komparator – BSC.....	151

5.1. Wybór komparatora.....	152
5.1.1. Analiza sposobu finansowania	168
5.1.2. Charakterystyka komparatorów	183
6. Efekty zdrowotne.....	229
7. Rodzaj i jakość dowodów	231
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	232
8. Załączniki	234
8.1. Opis rekomendacji dotyczących finansowania entrektynibu	234
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	244
9. Spis tabel	245
10. Spis rysunków	247
11. Bibliografia.....	248

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
131I-MIBG	metajodobenzylguanidyna-131I
153Sm	leksydronam samaru-153
5-FU	5-fluorouracyl
AC	schemat doksorubicyna i cyklofosfamid
AI	inhibitor aromatazy
AIAT	aminotransferaza alaniniowa
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR+	ang. <i>androgen receptor-positive</i> – dodatni receptor androgenowy
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUT	ang. <i>area under the curve</i> – pole pod krzywą
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BBB	ang. <i>blood brain barrier</i> – bariera krew-mózg
b/d	brak danych
BDNF	ang. <i>brain-derived neurotrophic factor</i> – czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego
BEW	bewacyzumab
BIA	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
BICR	ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> – Zaślepiiony Niezależny Centralny Komitet Oceniający
BRAF	ang. <i>B-Raf Proto-oncogene, Serine/Threonine Kinase</i> – protoonkogenna kinaza serynowo-treoninowa
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CAF	schemat cyklofosfamid, doksorybicylina i 5-fluorouracyl
CBR	ang. <i>clinical benefit rate</i> – odsetek korzyści klinicznej
CDF	ang. <i>Cancer Drugs Fund</i> – fundusz leków przeciwnowotworowych
CDK4/6	ang. <i>cyclin-dependent kinase 4/6</i> – kinaza zależna od cyklin 4/6
cDNA	komplementarne DNA
cfDNA	ang. <i>cell-free DNA</i> – wolne DNA
CFO	cyklofosfamid
CHMP	ang. <i>Committee for Human Medicinal Products</i> – Komitet ds. ludzkich produktów leczniczych

Skrót	Rozwinięcie
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	cisplatyna
CM	schemat cyklofosfamid i metotreksat
CMF	schemat cyklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracyl
CAPEOX	schemat kapecytabina i oksaliplatyna
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CRC	ang. <i>colorectal cancer</i> – rak jelita grubego
CRTH	skojarzona chemio-radioterapia
CS	łac. <i>chondrosarcoma</i> – chrząstniakomięsak
CUP	nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym
CHT	chemioterapia
DFI	ang. <i>disease-free interval</i> – czas przeżycia bez choroby
DFS	ang. <i>disease-free survival</i> – przeżycie wolne od choroby
DFSP	ang. <i>dermatofibrosarcoma protuberans</i> – włókniakomięsak guzowaty skóry
dMMR	ang. <i>mismatch repair deficient</i> – niedopasowanie funkcji genów naprawczych
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy
DNazy	dezoksyrybonukleazy
DOC	docetaksel
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi
DOK	doksorubicyna
DTC	ang. <i>differentiated thyroid cancers</i> – zróżnicowane nowotwory tarczycy
EBRT	teleradioterapia
EC	schemat epirubicyna i cyklofosfamid
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej
EDTMP	tetraetylenodiamina
EFS	ang. <i>event-free survival</i> – przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą
EGFR	ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EP	Endokrynologia Polska
ER	ang. <i>estrogen receptor</i> – receptor estrogenowy
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie stowarzyszenie ds. badań nad nowotworami
ET	terapia endokrynologiczna
ETO	etopozyd
FAC	schemat 5-fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDG	fludeoksyglukoza
FEC	schemat 5-fluorouracyl, epirubicyna i cyklofosfamid

Skrót	Rozwinięcie
FFPE	ang. <i>formalin-fixed, paraffin-embedded</i> – tkanki utrwalone w parafinie, zatopione w formalinie
FGFR2	ang. <i>fibroblast growth factor receptor 2</i> – receptor czynnika wzrostu fibroblastów
FIGO	ang. <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> – klasyfikacja stopnia zaawansowania według Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa
FISH	ang. <i>Fluorescence in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
FLAIR	ang. <i>fluid-attenuated inversion recovery</i> – odzyskiwanie inwersji atenuowane płynem
FNAC	ang. <i>fine needle aspiration cytology</i> – cytologia aspiracyjna cienkoigłowa
FOLFIRI	schemat irynotekan, leukoworyna i 5-fluorouracyl
FOLFIRINOX	schemat irynotekan, oksaliplatyna, leukoworyna i 5-fluorouracyl
FOLFOX	schemat oksaliplatyna, leukoworyna i 5-fluorouracyl
FTD/TPI	triflurydyna i typiracyl
GBq	gigabekerel
GCT	ang. <i>gigant cell tumor of bone</i> – guz olbrzymiokomórkowy kości
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – ludzki czynnik wzrostu granulocytów
GEM	gemcytabina
GGN	górna granica normy
GI (non-CRC)	ang. <i>gastrointestinal (non-colorectal cancer)</i> – rak przewodu pokarmowego inny niż rak jelita grubego
GIST	ang. <i>gastrointestinal stromal tumor</i> – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
GnRH	analog gonadoliberyny
GPOH	niem. <i>Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie</i> – Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Niemczech
GT	schemat paklitaksel i gemcytabina
GTX	schemat gemcytabina, docetaksel i kapecytabina
Gy	grej
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HbA1c	hemoglobina glikowana
HER2	ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
HR	ang. hormone receptor – receptor hormonalny
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> - przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
iCCA	ang. <i>intrahepatic cholangiocarcinoma</i> – wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IDH1	ang. <i>isocitrate dehydrogenase 1</i> – dehydrogenaza izocytrynianu
IFO	ifosfamid

Skrót	Rozwinięcie
IgG2	ludzkie przeciwciało monoklonalne
IHC	immunohistochemia
IMRT	ang. <i>intensity modulated radiation therapy</i> – radioterapia z modulowaną intensywnością wiązki
IRI	irynotekan
ISH	ang. <i>in situ hybridization</i> – hybrydyzacja <i>in situ</i>
JSCO	ang. <i>Japan Society of Clinical Oncology</i> – Japońskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
KAP	kapecytabina
KAR	karboplatyna
KIT	ang. <i>mast/stem cell growth factor receptor Kit</i> – receptor dla czynnika komórek macierzystych
KRAS	ang. <i>Kirsten RAt Sarcoma</i> – szczyrzy mięsak Kirstena
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LAR	larotrektynib
LEN	lenwatynib
LEU	leukoworyna (kwas foliowy)
LHRH	ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
Li-DOK	pegylowana liposomalna doksorubicyna
LMS	ang. <i>left main stem</i> – zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej
MAP2K1	ang. <i>mitogen-activated protein kinase kinase 1</i> – kinaza 1 aktywowanej mitogenem kinazy białkowej
MASC	ang. <i>mammary analogue secretory carcinoma</i> – analog wydzielniczego raka sutka
mCi	milikiur
MEL	melfalan
mRNA	matrycowe RNA
MSI-H	ang. <i>microsatellite instability-high</i> – wysoka niestabilność mikrosatelitarna
MTM	mięsak tkanek miękkich
mTOR	ang. <i>mammalian target of rapamycin</i> – kinaza mTOR, tzw. ssaczy cel rapamycyny
MZ	Minister Zdrowia
nab-PAK	nab-paklitaksel (paklitaksel związany z albuminą)
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – Amerykańska organizacja ds. nowotworów
NGF	ang. <i>nerve growth factor</i> – nerwowy czynnik wzrostu
NGS	ang. <i>next generation sequencing</i> – sekwencjonowanie nowej generacji
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NRAS	ang. <i>neuroblastoma rat sarcoma</i> – nerwiak zarodkowy RAS
NRG1	ang. <i>neuregulin-1</i> – neuregulina-1
NSCLC/NDRP	ang. <i>non-small cell lung carcinoma</i> – niedrobnokomórkowy nowotwór płuca
NT-3	neutrofina 3
NTRK	ang. <i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase</i> – gen receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin

Skrót	Rozwinięcie
OECD	ang. <i>Organisation for Economic Cooperation and Development</i> – Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju
OFA	ang. <i>ovarian function ablation</i> – ablacja funkcji jajników
OFS	ang. <i>ovarian function suppression</i> – tłumienie czynności jajników
OKS	oksaliplatyna
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – odsetek obiektywnych odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
OST	łac. <i>osteosarcoma</i> – kostniakomięsak
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PAK	paklitaksel
PARP	polimeraza poli-ADP-rybozy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – łańcuchowa reakcja polimerazy
PD-1	ang. <i>programmed death receptor 1</i> – receptor programowanej śmierci 1
PD-L1	ligand dla receptora programowanej śmierci 1
PDGFRA	ang. <i>platelet-derived growth factor receptor-alfa</i> – receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu
PEM	pemetreksed
PEMB	pembrolizumab
PET-CT	Pozytonowa Tomografia Emisyjna
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PFS2	ang. <i>time to second progression</i> – czas do drugiej progresji choroby
P-gp	glikoproteina P
PgR	ang. <i>progesterone receptor</i> – receptor progesteronowy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIK3CA	podjednostka katalityczna α 3-kinazy fosfatydylinozytolu
pNEN/pNET	ang. <i>pancreatic neuroendocrine neoplasms/tumor</i> – nowotwór/guz neuroendokrynnny trzustki
PROs	ang. <i>Patient Reported Outcomes</i> – wyniki leczenia zgłaszane przez chorych
PRRT	ang. <i>peptide receptor radionuclide therapy</i> – radioizotopowa terapia celowana molekularnie
PS	ang. <i>performance status</i> – status sprawności
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QTc	skorygowany odstęp QT
RAI	radioaktywna jodyna
RAM	ramucirumab
RANKL	ang. <i>Receptor Activator for Nuclear Factor kappa B Ligand</i> – ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika kappa B

Skrót	Rozwinięcie
RANO	ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i> – ocena odpowiedzi na leczenie w neuroonkologii
RAS	ang. <i>rat sarcoma</i> – szczurzy mięsak
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe/kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych
RET	ang. <i>ret proto-oncogene</i> – protoonkogen RET
RFA	ang. <i>radiofrequency ablation</i> – termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości
RMS	ang. <i>rhabdomyosarcoma</i> – mięśniakomięsak
RNA	kwasy rybonukleinowe
RNazy	rybonukleazy
ROS1	ang. <i>Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS</i> – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS
RTH	radioterapia
RT-PCR	ang. <i>reverse transcription polymerase chain reaction</i> – PCR z odwrotną transkrypcją
SSA	analogi somatostatyczne
SDi	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SOR	sorafenib
STZ	streptozocyna
TACE	ang. <i>transarterial chemoembolization</i> – chemoembolizacja tętnicza
TAH/BSO	ang. <i>total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy</i> – całkowite wycięcie macicy z przydatkami drogą brzuszną
T-DM1	trastuzumab-emtazyna
TEM	temsirolimus
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy tyrozynowej
TMB	ang. <i>tumor mutational burden</i> – obciążenie mutacyjne guza
TMZ	temozolomid
TNBC	potrójnie negatywny rak piersi
TOP	topotecan
TOS	ang. <i>Taiwan Oncology Society</i> – Tajwańskie Towarzystwo Onkologiczne
TRK	receptory kinazy receptora tropomyozyny
TSH	hormon tyreotropowy
TTF	ang. <i>time to failure</i> – czas do niepowodzenia leczenia
TTP	ang. <i>time to progression</i> – czas jaki upłynął do progresji choroby
UE	Unia Europejska
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAI	schemat winkrystyna, doksorubicyna i ifosfamid
VDC	schemat winkrystyna, doksorubicyna i cyklofosfamid
VDC/IE	schemat winkrystyna, doksorubicyna i cyklofosfamid na przemian z ifosfamidem i etopozydem

Skrót	Rozwinięcie
VIDE	schemat winkrystyna, ifosfamid, doksorubicyna i etopozyd
WGS	ang. <i>whole genom sequencing</i> – sekwencjonowanie całego genomu
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WIN	winorelbina
WT	ang. <i>wild type</i> – typ dziki
XELIRI	schemat kapecytabina i irynotekan

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starsi z guzami litymi wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiany lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie mogłaby skutkować ciężką chorobą oraz którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora *NTRK* oraz dla których nie istnieją zadowalające opcje terapeutyczne.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

INTERWENCJA

Entrektynib (Rozlytrek®)

Dawkowanie zgodne z ChPL Rozlytrek®

Dorośli: 600 mg p.o. raz na dobę, kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Dzieci i młodzież: 300 mg/m² powierzchni ciała (BSA) raz na dobę:

- od 1,11 m² do 1,50 m² BSA – dawka 400mg raz na dobę;
- ≥1,51 m² BSA – dawka 600 mg raz na dobę

kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Entrektynib jest inhibitorem receptorów tropomiozynowych kinaz tyrozynowych: TRKA, TRKB oraz TRKC (kodowanych przez geny neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej *NTRK* – *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*), kinazy tyrozynowej protoonkogenu *ROS1* (*ROS1*) oraz kinazy chłoniaka anaplastycznego (*ALK*). Entrektynib hamuje także geny *JAK2* i *TNK2*. Główny aktywny metabolit entrektynibu, M5, wykazuje podobną aktywność w badaniach *in vitro* przeciwko *TRK*, *ROS1* i *ALK*.

Białka fuzyjne, które zawierają domeny kinazy *TRK*, *ROS1* lub *ALK*, mogą sterować potencjałem nowotworowym poprzez hiperaktywację dalszych szlaków sygnałowych prowadzących do nieograniczonej proliferacji komórek. Entrektynib wykazuje działanie hamujące *in vitro* i *in vivo* linii komórek rakowych pochodzących z wielu typów nowotworów zawierających geny fuzyjne *NTRK*, *ROS1* i *ALK*.

Entrektynib wykazuje stabilny stosunek stężenia w przypadku bariery krew-mózg oraz wykazuje przeciwnowotworową aktywność *in vivo* u myszy z wewnątrzczaszkową implantacją nowotworowych linii komórkowych *TRKA* oraz *ALK*.

KOMPARATOR

BSC definiowane jako zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych.

Szczegółowe omówienie komparatorów zależnie od typu guza litego oraz informacje dotyczące dawkowania poszczególnych leków przedstawiono w rozdziale 5.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu;
- czas przeżycia całkowitego;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).

Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne.

Publikacje w językach: polskim, angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Rozlytrek® (entrektynib) stosowanego w leczeniu dorosłych i dzieci od 12 r.ż. z guzami litymi, wykazujących fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Rozlytrek® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi, wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*) oraz

- u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą;
- którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK;
- dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych [ChPL Rozlytrek®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Rozlytrek® (entrektynib) stosowanego w leczeniu chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi, które wykazują fuzję genu NTRK.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami w *ChPL Rozlytrek®*.

3.2. Definicja i klasyfikacja

W ciągu ostatnich dwóch dziesięcioleci dokonał się znaczący postęp w diagnozowaniu i leczeniu nowotworów u ludzi. Zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw ich rozwoju ma kluczowe znaczenie dla ograniczenia umieralności z powodu nowotworów. Wykazano, że w wielu nowotworach występują nieprawidłowości genomu. Nieprawidłowości te obejmują m.in. mutacje pojedynczych nukleotydów czy rearanżacje chromosomów [Yu 2019].

Fuzje genów są wynikiem rekombinacji dwóch niespokrewnionych genów. Zdarzenia fuzyjne mogą również obejmować geny, które mają podobne znaczenie biologiczne (mogą odbywać się na przykład między dwoma genami, które odgrywają rolę w procesie transkrypcji). Niemal wszystkie fuzje genów przyczyniające się do powstania danych rodzajów guzów są wynikiem

rearanżacji chromosomów lub ich translokacji. Pojawia się coraz więcej dowodów naukowych dowodzących, że fuzje genów są jednymi z kluczowych czynników napędzających proces nowotworowy u ludzi [Yu 2019].

Fuzje genów NTRK powstają w wyniku wewnątrz- lub międzychromosomowych rearanżacji genu, gdzie sekwencja genu kodująca domenę kinazy tyrozynowej (koniec 3' genu NTRK) łączy się inną sekwencją genową (koniec 5' genu partnerskiego), co sprawia, że białko TRK wykazuje aktywność. Białka chimeryczne TRK są onkogenne, co oznacza, że przyczyniają się do powstania wielu nowotworów, takich jak: mięsaki, NDRP czy MASC (rak wydzielniczy analogu sutka) [Doebele 2020, EMA 2020, Jørgensen 2020]. Mechanizm ten polega na aktywacji kinazy niezależnej od liganda prowadzącej do proliferacji, różnicowania i / lub apoptozy komórek nowotworowych [EMA 2020].

Rearanżacje genów, które obejmują każdy z genów NTRK, odnotowano w wielu różnych złośliwych guzach litych, występujących u dorosłych i dzieci. Wykryto co najmniej 25 różnych onkogennych fuzji genów NTRK1, 2 i 3 w co najmniej 11 specyficznych typach nowotworów oraz około 60 partnerów fuzyjnych genów NTRK, spośród których NTRK1 posiadał ich najwięcej [EMA 2020, Farago 2018, Kummar 2018].

Fuzje genu NTRK po raz pierwszy zostały zidentyfikowane i sklasyfikowane jako czynnik onkogenny w publikacji z 1982 r. i dotyczyły nowotworu jelita grubego. Prawdopodobnie najlepiej zbadanym i najlepiej scharakteryzowanym receptorem z rodziny NTRK jest TRKA, natomiast w przypadku zmian w OUN – TRKB [Gambella 2019]. Najczęściej występującymi genami NTRK są NTRK3 oraz NTRK1 [Okamura 2018].

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania fuzji genów NTRK w guzach litych u chorych dorosłych oraz dzieci.

Tabela 1.
Częstość występowania danego rodzaju fuzji genów NTRK w guzach litych u chorych dorosłych oraz dzieci

Rodzaj guza	Gen NTRK	Częstość występowania genu NTRK	Występowanie w guzach pediatrycznych
Gwiaździak	NTRK2	3%-3,1%	TAK
Nowotwór piersi (wydzielający)	NTRK3	92%-96%	TAK
Nowotwór piersi inwazyjny	NTRK3	<0,1%	b/d
Nowotwór dróg żółciowych	NTRK1	3,6%-4%	NIE

Rodzaj guza	Gen NTRK	Częstość występowania genu NTRK	Występowanie w guzach pediatrycznych
Włóknakiomięsak typu niemowlęcego	NTRK3	90%-100%	TAK
Nowotwór jelita grubego	NTRK1, NTRK3	0,61%-2%	NIE
Glejak	NTRK1, NTRK2	1%-6%	TAK
Glejak o wysokiej złośliwości	NTRK1, NTRK2, NTRK3	2,1%	b/d
Nowotwory głowy i szyi	NTRK2, NTRK3	0,24%	TAK
Zapalne guzy miofibroblastyczne	NTRK3	3%	TAK
Czerniak	NTRK3	0,3%	b/d
Czerniak spitzoidalny	NTRK1	16,4%-21%	TAK
Nerczak mezoblastyczny	NTRK3	72%-83%	TAK
Mięsak	NTRK1	1,0%	b/d
Mięśniakiomięsak	NTRK1	1%	TAK
Mięsak macicy	NTRK1, NTRK3	2,1%	b/d
GIST	NTRK3	1,9%	b/d
NDRP	NTRK1, NTRK2	1%-3%	NIE
Rak tarczycy	NTRK1, NTRK3	1,2%	b/d
Brodawkowaty rak tarczycy	NTRK1, NTRK3	1,2%-24%	TAK
Mięsak dziecięcy	NTRK1	<1%	TAK
Glejak dziecięcy	NTRK1, NTRK2, NTRK3	<1%-3%	TAK
Rak ślinianki: MASC	NTRK3	89,1%-100%	NIE
Rak ślinianki	NTRK3	2%	NIE

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu EMA 2020 i informacji zawartych na stronie ESMO

Rearanżacje NTRK wykluczają się wzajemnie z innymi źródłami onkogennymi [Russo 2020], dlatego terapia celowana musi być ukierunkowana na konkretny czynnik onkogenny [Farago 2017]. Do mutacji wykluczających się z obecnością fuzji genu NTRK zaliczono m.in.: ALK, KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1, RET, ROS1, KIT, PDGFRA, HER2 oraz NRG1 [Pietrantonio 2017, Russo 2020, Solomon 2019].

Fuzje genów NTRK wykrywane są w pierwotnych guzach mózgu i pozaczaszkowych guzach litych ze skłonnością do przerzutów do mózgu [Dylon 2019]. W związku z wykryciem fuzji genu NTRK w wielu guzach OUN, w przypadku których tradycyjne terapie zazwyczaj nie są skuteczne, spodziewane jest, że diagnostyka w kierunku wykrycia fuzji NTRK może stać się podstawową metodą postępowania [Gambella 2019].

Białko TRK, które staje się aktywne w wyniku zajścia zjawiska fuzji genów, może wykazywać działanie onkogenne w wielu rodzajach nowotworów, w tym w guzach litych z wysokim odsetkiem występowania przerzutów do OUN. Przerzuty do mózgu występują u około 40% chorych z nowotworami, natomiast w przypadku chorych z NDRP odsetek ten sięga 50% [Fisher 2020]. W kontekście zmian w OUN należy zwrócić uwagę na obecność bariery krew mózg (BBB, ang. *blood brain barrier*), która pełni rolę ochronną (zabezpieczającą OUN), ograniczając ruch składników komórkowych i substancji rozpuszczonych między krążeniem ogólnoustrojowym a mózgiem, ale także wpływa na skuteczność środków terapeutycznych stosowanych w przypadku chorych z przerzutami do mózgu. Przerzuty do mózgu mogą być skutecznie leczone za pomocą leków celowanych, mających zdolność od przekraczania tej bariery, co obecnie pozostaje przedmiotem wielu badań, ponieważ wiele leków nie posiada zdolności pokonywania jej [Mo 2021, Venur 2019].

Zgodnie z tradycyjnym schematem postępowania, nowotwory leczone są w zależności od miejsca występowania guza [NICE 2020]. W celu dokonania pełnej diagnostyki, oceny rokowania oraz wyboru odpowiedniego schematu leczenia wykorzystywane są badania histopatologiczne, bazujące na morfologii guza i uzupełniającym profilowaniu immunohistochemicznym [Gambella 2019].

W ostatnich latach strategia leczenia większości nowotworów w znacznym stopniu opiera się na profilowaniu molekularnym, prowadzącym do wprowadzenia terapii tumoragnostycznych [Lavacchi 2020]. Rozwój profilowania molekularnego zdeterminowany jest poprzez zidentyfikowanie czynników onkogennych, co z kolei leży u podstaw onkologii precyzyjnej [Jørgensen 2020, Lavacchi 2020]. Wykrycie określonych szlaków molekularnych ma na celu zidentyfikowanie terapii mających zdolność do hamowania wzrostu guza lub niszczenia jego tkanki, jednocześnie minimalizując toksyczność związaną z leczeniem tradycyjnymi schematami chemioterapeutycznymi. Dąży się więc do tego, aby w ramach diagnostyki molekularnej dokonywać klasyfikacji chorego do odpowiedniej subpopulacji chorych z danymi zmianami w genomie, co umożliwi wdrożenie terapii dostosowanej do profilu molekularnego chorego, zwiększając tym samym prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie [Hierro 2019, OECD 2020]. Podejście takie jest zatem podejściem tumoragnostycznym, które oznacza, że wybór terapii uzależniony jest od oceny genetycznej, a nie od umiejscowienia guza [Offin 2018]. Należy podkreślić, że czynniki takie jak: rozwój charakterystyki genomowej guzów czy wykrycie nowych zmian molekularnych w różnych typach nowotworów, na które mogą zostać ukierunkowane precyzyjnie dopasowane terapie, stały się kluczowym bodźcem

do zmiany tradycyjnego podejścia w onkologii na rzecz stosowania terapii molekularnych [Lavacchi 2020].

Poniższa tabela zawiera klasyfikację poszczególnych genów *NTRK* oraz ich partnerów fuzyjnych, które związane są z występowaniem poszczególnych typów nowotworów. Najczęściej występującymi partnerami fuzyjnymi są: TPM3 (znajdujący się na chromosomach 1q22-23), TPR (znajdujący się na chromosomie 1q25) i TGF (znajdujący się na chromosomie 3q11-12) [Marino 2020].

Tabela 2.
Fuzje genów NTRK oraz ich partnerzy fuzyjni związani z występowaniem danych typów nowotworów

Gen <i>NTRK</i>	Partner fuzyjny	Rodzaj nowotworu
<i>NTRK1</i>	<i>LMNA</i>	Rak jelita grubego
		Mięsak tkanek miękkich
		Czerniak spitzoidalny
		Mięsak w populacji młodzieży i młodych dorosłych
		Wrodzony włókniakomięsak typu niemowlęcego
	<i>TPM3</i>	Rak jelita grubego
		Brodawkowaty rak tarczycy
		Mięsak
		Gruzołakorak płuc
		Gruzołakorak szyjki macicy
		Rak piersi
		Glejak
		Glejak w populacji pediatrycznej
	<i>SQSTM1</i>	NDRP
	<i>TPR</i>	Rak tarczycy
	<i>NFASC</i>	Glejak wielopostaciowy
	<i>BCAN</i>	Glejak
		Glejak wielopostaciowy
	<i>PPL</i>	Rak tarczycy
	<i>RFWD2</i>	Wielkokomórkowy rak neuroendokryny (podtyp raka płuca)
<i>CD74</i>	Gruzołakorak płuc	
<i>CHTOP</i>	Glejak	
<i>NFASC</i>	Glejak	
<i>ARHGEF2</i>	Glejak	
<i>CD74</i>	Gruzołakorak płuc	

Gen NTRK	Partner fuzyjny	Rodzaj nowotworu	
	<i>MPRIP</i>	Guczolakorak płuc	
	<i>RABGAP1L</i>	Wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych	
	<i>TFG</i>	Rak tarczycy	
	<i>TP53</i>		Czerniak spitzoidalny
			Czerniak
			Nowotwory spitzoidalne
<i>NTRK2</i>	<i>nieznany</i>	Guczolakorak wyrostka robaczkowego	
	<i>AFAP1</i>	Glejak o niskiej złośliwości	
	<i>AGBL4</i>		Glejak
			Glejak w populacji pediatrycznej
	<i>NACC2</i>		Gwiaździatek pilocytarny
			Gwiaździatek
	<i>PAN3</i>	Płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi	
	<i>QKI</i>		Gwiaździatek pilocytarny
			Gwiaździatek
	<i>SQSTM1</i>	Glejak o niskiej złośliwości	
	<i>TRIM24</i>	Guczolakorak płuc	
<i>VCL</i>		Glejak	
		Glejak w populacji pediatrycznej	
<i>NTRK3</i>	<i>ETV6</i>	Glejak	
		Glejak w populacji pediatrycznej	
		MASC	
		Rak piersi	
		Rak przewodowy	
		Włóknakiomięsak	
		Wrodzony nerczak mezoblastyczny	
		Rak tarczycy związany z promieniowaniem	
		Ostra białaczka szpikowa	
		GIST	
		Rak ślinianki: MASC	
		Mięsaki	
		Mięsaki w populacji pediatrycznej	
		Brodawkowaty rak tarczycy	
		Rak tarczycy	
		Rak wyrostka robaczkowego	
	Rak jelita grubego		
<i>BTBD1</i>	Glejak		

Gen NTRK	Partner fuzyjny	Rodzaj nowotworu
	EML4	Glejak w populacji pediatrycznej
		Rak jelita grubego
		Rak wyrostka robaczkowego
		Wrodzony nerczak mezoblastyczny
		Glejak o wysokiej złośliwości
		Mięsaki w populacji pediatrycznej
		Rak tarczycy

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Amatu 2020* oraz *Marino 2020*

3.3. Etiologia i patogeneza

Czynniki neurotroficzne są zbiorem czynników wzrostu komórek nerwowych, których działanie można opisać jako stymulujące i regulujące neurogenezę. Oznacza to, że ich rolą jest regulacja przeżycia, rozwoju i funkcji tkanki nerwowej. Wpływają m.in. na różnicowanie i dojrzewanie nowych neuronów oraz biorą udział w tworzeniu synaps. Czynniki neurotroficzne aktywują dwie klasy receptorów. Jednymi z nich są receptory p75NTR, natomiast drugimi – rodzina receptorów TRK [Pałasz 2017, Kazana 2020]. Rodzina receptorów TRK odgrywa znaczącą rolę w rozwoju oraz funkcjonowaniu ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego [EMA 2020].

Receptory TRK należą do nadrodziny receptorów kinazy tyrozynowej, w skład której wchodzi m.in. receptory dla EGF, eferyny czy receptory insulinowe. Są one sekwestrowane w pęcherzykach wewnątrzkomórkowych, które to znajdują się w neuronach OUN i odgrywają istotną fizjologiczną rolę w rozwoju i funkcjonowaniu ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Transportowanie tych receptorów do błony komórkowej odbywa się w obecności wtórnego przekaźnika (np. jonów wapnia) [Machaliński 2012, EMA 2020].

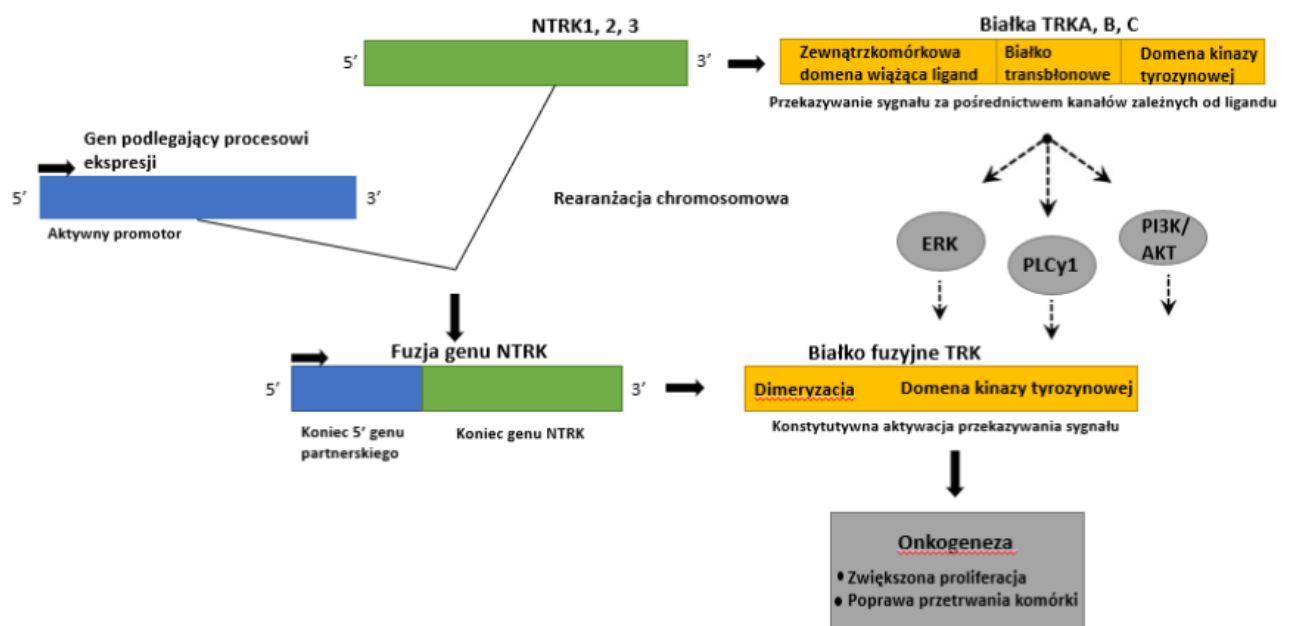
Wyróżniono 3 typy receptorów TRK: TRKA, TRKB oraz TRKC. Receptory TRKA, TRKB i TRKC są kodowane odpowiednio przez geny NTRK1, NTRK2 oraz NTRK3. Geny NTRK1, NTRK2 i NTRK3 składają się z zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej ligand, transmembranowego regionu oraz wewnątrzkomórkowej domeny o aktywności kinazy. Po aktywacji receptora przez wiązanie z ligandem następuje aktywacja domeny kinazy, prowadząca do homodimeryzacji receptora i fosforylacji, co z kolei inicjuje ścieżkę sygnałową. Proces ten można więc opisać w następujący sposób: receptory, które wiążą

się z ligandem wewnątrz komórki, aktywują geny [Assi 2020, Farago 2018, Gatalica 2019, Solomon 2019].

Fuzje genów NTRK1, NTRK2 oraz NTRK3 mogą być uważane za rodzinę onkogeną ze względu na ich homologię do domeny kinazowej i zdolność do wiązania ligandów w kieszeni ATP [Doebele 2020]. Biorąc pod uwagę fakt, że onkogenne działanie receptorów kinazy tyrozynowej zostało dobrze naukowo poznane, może być ono wykorzystywane jako cel terapeutyczny [Gambella 2019].

Schematyczne przedstawienie fuzji między genem NTRK i genem partnerskim przedstawia Rysunek 1.

Rysunek 1.
Schematyczne przedstawienie procesu powstania fuzji genu NTRK



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Kummar 2018

Receptory TRK są receptorami o wysokim powinowactwie. Każdy receptor ma preferowany ligand: w przypadku TRKA jest to NGF (ang. *nerve growth factor*, czynnik wzrostu nerwów), TRKB odznacza się wysokim powinowactwem do BDNF (ang. *brainderived neurotrophic factor*, czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego) i neurotrofiny 4 (NT-4), natomiast TRKC wiąże neurotrofinę 3 (NT-3) [Solomon 2019].

Wiązanie neurotrofin z ich pokrewnymi receptorami TRK skutkuje homodimeryzacją, autofosforylacją receptorów i aktywacją dalszych szlaków sygnałowych w komórce,

zaangażowanych w proliferację komórek, apoptozę i przeżycie neuronów oraz innych komórek [EMA 2020].

Dane dotyczące receptorów NTRK przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Receptory neurotrofinowe NTRK

Gen NTRK	Białko kodowane przez dany gen NTRK	Umiejscowienie	Ligandy czynnika neurotroficznego	Komentarz
<i>NTRK1</i>	TRKA	1q21-q22*	NGF [oraz NT-3]	Insercje krótkich sekwencji aminokwasów w rejonie przybliżonym zewnątrzkomórkowych domen receptorów TRKA i TRKB zwiększają ich wiązanie z NT-3, a w przypadku TRKB, zwiększają wiązanie z NT-4
<i>NTRK2</i>	TRKB	9q22.1*	BDNF, NT-4 [oraz NT-3]	
<i>NTRK3</i>	TRKC	15q25*	NT-3	NT-3 może wiązać się z receptorami TRKA, B i C, jednak odznacza się wysokim powinowactwem do receptora TRKC i jest jego jedynym ligandem

*regiony chromosomalne

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Assi 2020

W normalnych tkankach receptory NTRK ulegają ekspresji na tkance neuronalnej, rzadko dzieje się to na komórkach nowotworowych lub innych normalnych komórkach. Każdy receptor NTRK odpowiada za kontrolowanie konkretnej funkcji neurologicznej:

- receptor TRKA odpowiada za ból i termoregulację;
- receptor TRKB odpowiada za ruch, pamięć, apetyt i nastrój;
- receptor TRKC odpowiada za propriocepcję [Assi 2020].

Zmiany genomowe (mutacje) obejmujące NTRK zawierają rearanżacje chromosomowe, mutacje punktowe, mutacje zmiany ramki odczytu (delecje oraz alternatywne warianty składowania genu), jednak tylko fuzje genu NTRK są powszechnie uważane za cel leczenia ukierunkowanego. Fuzje te zostały zidentyfikowane jako dominujące czynniki onkogenne wywołujące niektóre rzadkie typy nowotworów, takie jak: rak wydzielniczy sutka, MASC czy wrodzony włókniakomięsak [Liu 2018].

3.4. Rozpoznawanie

Podejście polegające na dostosowaniu metody terapeutycznej do indywidualnych, genomowych cech chorego, wykracza poza konwencjonalne podejście do stratyfikacji chorych do odpowiednich grup terapeutycznych ze względu na obecność specyficznych biomarkerów fenotypowych [Yates 2018]. W dobie medycyny precyzyjnej, identyfikacja biomarkerów predykcyjnych oraz rozwój terapii innowacyjnych doprowadziły do wzrostu zapotrzebowania na testy mające na celu wykrycie specyficznych celów terapeutycznych z próbek pobranych do badania cytologicznego lub histologicznego. W kontekście onkogenego działania receptorów kinazy tyrozynowej, identyfikacja guzów wykazujących obecność fuzji genu NTRK ma kluczowe znaczenie [Marino 2020].

Celem badań genomowych jest identyfikacja specyficznych cech molekularnych lub komórkowych guza. Do takich cech zaliczyć można obecność fuzji genów lub też występowanie niektórych wzorców ekspresji białka [Yates 2018]. Postęp, jaki dokonał się w obszarze diagnostyki molekularnej, należy więc rozpatrywać dwutorowo: jako postęp w identyfikacji nowych celów onkogennych, takich jak TRK, oraz jako ulepszanie metod i zastosowań technik sekwencjonowania genomów [Jørgensen 2020, Lavacchi 2020].

Tabela 4.
Dostępne narzędzia molekularne używane do wykrywania fuzji genu NTRK

Technika analityczna	Czas trwania badania	Charakterystyka
Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (FISH)	1-2 dni	<p>Jedną z metod szeroko stosowanych do wykrywania fuzji genu NTRK jest fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> [Hechtman 2017]. Hybrydyzacja <i>in situ</i> polega na znakowaniu utrwalonych komórek przy wykorzystaniu sond z kwasów nukleinowych, co pozwala wykryć komplementarne kwasy nukleinowe. W metodzie FISH wykorzystuje się sondy znakowane fluorescencyjnie [Turner 2012]. Obecnie za złoty standard w wykrywaniu fuzji genów uznaje się technikę FISH. Jedną z powszechnie stosowanych sond umożliwiającą wykrycie przegrupowań genów <i>NTRK</i> jest sonda typu „<i>break apart probe</i>”, umożliwiająca jakościową detekcję translokacji obejmującej ludzki gen <i>NTRK</i>, składająca się z zestawu sond wielokolorowych, które umieszczone są po przeciwnych stronach punktu translokacji dla danego genu [Kheder 2018, ZytoLigh 2019]. Metoda ta pozwala na szybkie uzyskanie wyniku i z powodzeniem stosuje się ją w diagnostyce klinicznej do wykrycia fuzji <i>NTRK</i> [Cocco 2019]. Dużą zaletą testu FISH jest także bardzo wysoka skuteczność w rozpoznawaniu genu fuzyjnego <i>ETV6-NTRK3</i> u chorych na te typy nowotworów, w których występowanie tego genu jest częste [Marchio 2019]. Test FISH nie pozwala jednak uzyskać informacji czy konkretna rearanżacja powoduje transkrybowaną (onkogenną) fuzję, a także który partnerski gen fuzyjny jest zaangażowany [Hechtman 2017]. Projektowanie wielu sond do wykrywania wielu partnerów fuzyjnych <i>NTRK</i> jest nieoptyczne i czasochłonne, co sprawia, że technika ta nie nadaje się do badań przesiewowych o dużej przepustowości [Kheder 2018].</p>
Sekwencjonowanie nowej generacji (NGS)	6/14-21 dni	<p>Fuzje <i>NTRK</i> można wykrywać różnymi metodami. Jedną z nich jest sekwencjonowanie nowej generacji (NGS), w ramach którego można wykonać badania na DNA lub RNA poszczególnych tkanek, a także badania krążącego we krwi wolnego DNA (cfDNA, ang. <i>cell-free DNA</i>) pochodzenia nowotworowego. Nie każda platforma NGS umożliwia wykrycie wszystkich fuzji genu <i>NTRK</i>, ponieważ niektóre testy mogą nie być zoptymalizowane pod kątem identyfikacji wybranych czynników. Stosowane obecnie platformy, w których sekwencjonowanie przeprowadzane jest na DNA mogą nie umożliwiać identyfikacji wszystkich fuzji <i>NTRK</i>, zwłaszcza tych obejmujących <i>NTRK2</i> i <i>NTRK3</i>, których wykrycie jest skomplikowane ze względu na obecność długich sekwencji niekodujących. Technika NGS oferuje nie tylko możliwość wykrycia fuzji <i>NTRK</i>, ale także wielu genów, które potencjalnie mogą sterować rozwojem nowotworu. Jest to szczególnie ważne przy nowotworach, w których może występować dowolny onkogen (klasycznym przykładem są gruczolakoraki płuc) [Cocco 2019]. Technika NGS charakteryzuje się wysoką czułością oraz dokładnością i w przeciwieństwie do tradycyjnych metod sekwencjonowania nie wymaga dużej ilości materiału genetycznego. Testy NGS oparte na RNA umożliwiają wykrycie alternatywnych transkryptów powstałych z połączenia genów, modyfikacji posttranskrypcyjnych, fuzji genów, mutacji/polimorfizmów dotyczących pojedynczego nukleotydu, małych i długich niekodujących RNA oraz zmian w ekspresji genów [Serrati 2016]. Sekwencjonowanie nowej generacji zostało</p>

Technika analityczna	Czas trwania badania	Charakterystyka
		<p>z powodzeniem wykorzystane do opracowania biomarkerów do oceny wrażliwości, diagnozy, rokowania i leczenia raka, wprowadzenie metody NGS umożliwiło rozwój badań dotyczących fuzji genów w guzach litych [Damodaran 2015]. Pomimo że NGS oparte na DNA jest w stanie precyzyjnie scharakteryzować niektóre fuzje oraz dostarczyć informacji o innych zdarzeniach genomowych, to czas realizacji może wynosić kilka tygodni, a fuzje mogą zostać pominięte z powodu rozmiaru intronów lub obecności powtarzających się regionów. W przypadku paneli opartych na RNA możliwa jest precyzyjna charakterystyka genomu, jednak czas realizacji wynosi co najmniej tydzień i jest zależna od dostępności wystarczającej ilości RNA o odpowiedniej jakości [Hechtman 2017]. NGS jest metodą o dużej przepustowości, umożliwiającą masowe, równoległe sekwencjonowanie fragmentów DNA lub RNA i generowanie dużych ilości danych, które zwykle wymagają interpretacji przez bioinformatyka. NGS skraca czas realizacji, koszty i ilość wymaganego wejściowego DNA / RNA, jednak ma jedno główne ograniczenie pod względem przestrzeni i narzędzi dla wymaganej infrastruktury [Texido 2018]. Wybór materiału genetycznego ma istotne znaczenie. DNA jest stosunkowo łatwe do izolowania i przechowywania, ponieważ dezoksyrybonukleazy (DNazy) są łatwo denaturowane przez ogrzewanie lub hamowane przez sekwestrację dwuwartościowych kationów potrzebnych do ich funkcji. RNA, z kolei, jest szybko rozkładane przez różne rybonukleazy (RNazy), które są obecne w komórkach i na powierzchni skóry. Obecność RNaz jest problematyczna w analizie molekularnej RNA, ponieważ enzymy te są bardzo stabilne, aktywne w praktycznie każdym środowisku wodnym i mogą odzyskać swoją aktywność po denaturacji. W rezultacie RNA podlega szybkiej degradacji przez RNazy w większości warunków laboratoryjnych, co sprawia, że jest to wysoce nietrwała cząsteczka [Best 2017].</p>
<p>Sekwencjonowanie całego genomu (WGS)</p>	<p>28-42 dni</p>	<p>Sekwencjonowanie całego genomu jest najbardziej wszechstronną strategią, która umożliwia uzyskanie kompletnej informacji genetycznej zawartej w komórkach guza. Technika ta, ze względu na wysoki koszt i długi czas potrzebny na wykonanie sekwencjonowania i analizy nie jest powszechnie stosowana w praktyce klinicznej. W celu zmniejszenia kosztów i skrócenia czasu realizacji preferowaną strategią jest ukierunkowane sekwencjonowanie genów [Damodaran 2015].</p>
<p>PCR z odwrotną transkrypcją (RT-PCR)</p>	<p>5-10 dni</p>	<p>PCR z odwrotną transkrypcją umożliwia przeprowadzenie odwrotnej transkrypcji mRNA do cDNA i następnie poddanie cDNA amplifikacji za pomocą PCR. RT-PCR jest bardzo czułą metodą, pozwalającą wykryć transkrypty RNA, występujące w bardzo niewielkich ilościach [Turner 2012]. Oznaczenie transkryptów fuzyjnych można przeprowadzić stosunkowo szybko i przy niskich kosztach. W RT-PCR do wykrycia fuzji genów <i>NTRK</i> wykorzystuje się startery z sekwencją nici kodującej od końca 5' partnera fuzyjnego oraz domeny kinazy <i>NTRK</i>. Główną wadą tej techniki jest brak możliwości określenia nowych partnerów fuzyjnych. Ponieważ w fuzjach <i>NTRK</i> zaangażowanych jest kilku różnych partnerów fuzyjnych i punktów złamania, RT-PCR ma ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej [Marino 2020]. Pomimo, że RT-PCR z udziałem cDNA był w przeszłości powszechnie stosowaną metodą wykrywania fuzji genów, to obecnie</p>

Technika analityczna	Czas trwania badania	Charakterystyka
		metoda ta nie jest preferowana ze względu na brak możliwości wykrycia nowych partnerów fuzyjnych, a także brak zatwierdzonych przez FDA testów [Schram 2017].
Immunohistochemia (IHC)	1-2 dni	Immunohistochemia ze względu na niski koszt, bezpieczeństwo, szybkość analizy, szerokie rozpowszechnienie we wszystkich laboratoriach oraz łatwość wdrożenia i weryfikacji ma spory potencjał jako metoda służąca do wykrywania białek fuzyjnych TRK. Technika może wykorzystywać różne przeciwciała, w tym przeciwciała skierowane przeciwko specyficznym białkom NTRK (Trk-A lub Trk-B) lub przeciwciała ukierunkowane na wspólne sekwencje aminokwasów obecne we wszystkich białkach Trk (przeciwciała pan-Trk). Pierwsze badanie dotyczące użyteczności IHC jako testu przesiewowego pod kątem wykrywania fuzji <i>NTRK</i> zostało opublikowane w 2017 roku [Hechtman 2017]. Wykazano, że IHC jest wysoce skutecznym testem, zdolnym wykryć przypadki rearanżacji TRK z czułością 95,2% oraz swoistością 100%, dodatnią wartością predykcyjną 100% i ujemną wartością predykcyjną 96%. Najnowsze dane sugerują, że skuteczność IHC w wykrywaniu przypadków mutacji TRK nie jest jednolita i zależy od typu nowotworu oraz rodzaju translokacji genów. Wykazano, że dodatni wynik IHC uzyskano w 87,5% przypadków z mutacją <i>NTRK1</i> i 88,9% przypadków z mutacją w <i>NTRK2</i> , ale tylko w 54,5% przypadków z mutacją <i>NTRK3</i> . Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO) zaproponowało algorytm do wykrywania fuzji <i>NTRK</i> , zgodnie z którym rozproszone i silne barwienie cytoplazmatyczne należy uznać za substytut fuzji <i>NTRK1/NTRK2</i> , a barwienie jądrowe za substytut fuzji <i>NTRK3</i> . Z drugiej strony słabe wybarwienie cytoplazmatyczne powinno być potwierdzone badaniami molekularnymi [Marino 2020].

Obecnie dostępnych jest kilka technik analitycznych, służących wykrywaniu lub wskazywaniu na możliwą obecność fuzji genów *NTRK* w próbkach klinicznych, tym samym techniki te pozwalają na odpowiedni dobór chorych do leczenia inhibitorami TRK. Przy wyborze optymalnej metody diagnostycznej należy uwzględnić takie czynniki jak: czas realizacji, wymaganą wiedzę specjalistyczną i koszt testu. Dodatkowym utrudnieniem jest także częstość występowania i szczególne cechy fuzji genów *NTRK* w różnych wskazaniach [Hsiao 2019]. Sposób występowania fuzji genów *NTRK* zwykle wzajemnie wyklucza się z występowaniem innych czynników onkogennych. Korzyści kliniczne, wynikające z leczenia selektywnymi inhibitorami TRK podkreślają zatem znaczenie identyfikacji chorych, dla których stosowanie skutecznych, spersonalizowanych terapii jest kluczowe i efektywne pod względem klinicznym. Selekcja chorych z fuzjami *NTRK* powinna uwzględniać cechy histopatologiczne guza, częstość występowania fuzji TRK oraz dostępność różnych technik diagnostycznych. Zaleca się stosowanie stratyfikacji opartej na rozpoznaniu histopatologicznym i częstości fuzji *NTRK* w różnych typach raka [Marino 2020].

Biorąc pod uwagę zmienność częstości występowania fuzji genów *NTRK* w różnych wskazaniach, a także pragmatyczny wymóg oceny szeregu innych potencjalnych czynników wywołujących nowotwory, jest mało prawdopodobne, aby pojedyncza strategia diagnostyczna była optymalnym środkiem skutecznej identyfikacji chorych z rakiem fuzyjnym TRK. W celu rutynowej identyfikacji chorych można wykorzystać algorytm, który klasyfikuje guzy na podstawie trzech szerokich, biologicznie zdefiniowanych grup, z których każda cechuje się innym podejściem diagnostycznym:

- guzy z wysoką częstością występowania charakterystycznych fuzji genów *NTRK*;
- guzy z wysoką częstością występowania ekspresji TRK i niską częstością występowania fuzji genów *NTRK*;
- guzy z niską częstością ekspresji TRK i niską częstością występowania fuzji genów *NTRK* [Hsiao 2019].

Sekwencjonowanie nowej generacji może stanowić najlepszą metodę wykrywania fuzji *NTRK*, zwłaszcza u chorych z zaawansowaną chorobą i niewielką dostępną ilością materiału biologicznego. Sekwencjonowanie NGS, mimo wielu zalet, jest bardzo kosztowną technologią. Koszt NGS uzależniony jest od kilku zmiennych, tj. przygotowania biblioteki, strategii selekcji (PCR lub wychwytywanie), zastosowanego sekwenatora, analizy bioinformatycznej i walidacji biologicznej, w związku z tym koszt testu nie jest łatwy do przewidzenia [Marino 2020].

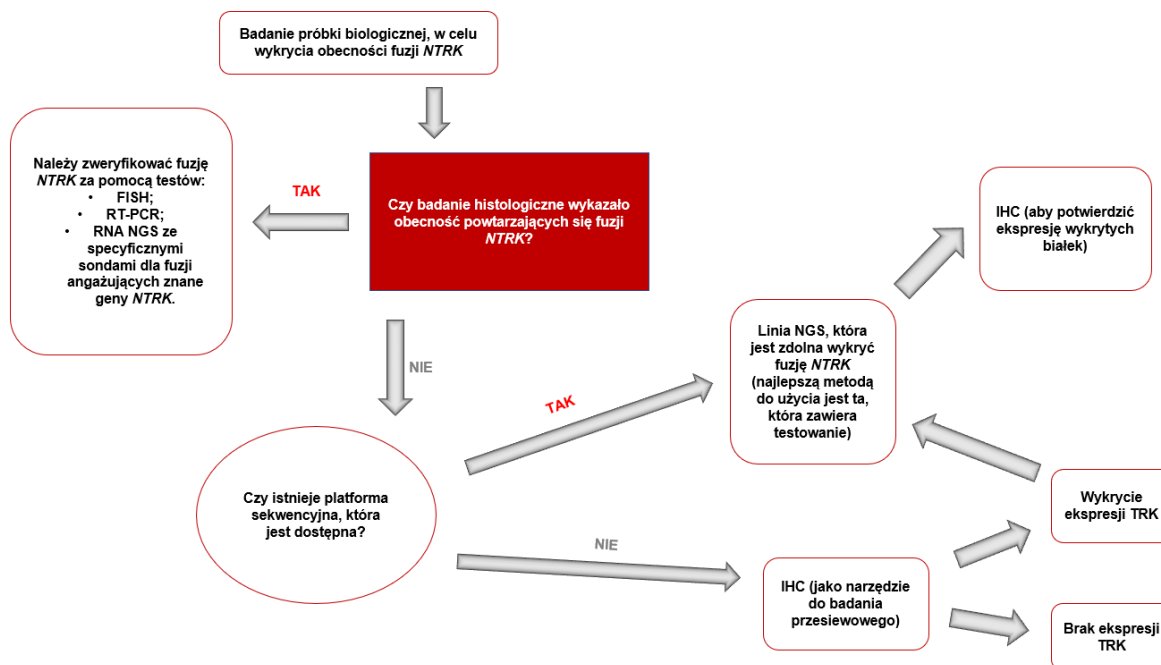
W praktyce klinicznej sekwencjonowanie NGS mogłoby znaleźć zastosowanie w wykrywaniu potencjalnych fałszywie ujemnych wyników uzyskanych w testach przesiewowych przeprowadzonych z wykorzystaniem technik IHC, FISH lub RT-PCR. Nowotwory takie jak włóknakiomięsak typu niemowlęcego i wrodzony nerczak mezoblastyczny cechuje wysoka częstość występowania fuzji ETV6-NTRK3 i mimo, że technika FISH lub RT-PCR może stanowić łatwe i niedrogię podejście diagnostyczne, to jedynie sekwencjonowanie NGS jest zdolne potwierdzić rzadkie przypadki negatywne. W pozostałych guzach, w których częstość występowania fuzji ETV6-NTRK3 jest mniejsza, metodą przesiewową może być pan-TRK IHN, ponieważ w jednym teście jest w stanie wykryć bezkrytycznie wszystkie fuzje TRK. Do potwierdzenia przypadków IHC-dodatnich można wykorzystać testy FISH lub RT-PCR, podczas gdy jedynie przypadki IHC-ujemne powinny być testowane za pomocą NGS [Marino 2020].

Typy guzów z wysoką częstością ekspresji TRK i małą częstością fuzji genów *NTRK* obejmują guzy neuroendokrynne, niektóre mięsaki tkanek miękkich i guzy podścieliska przewodu pokarmowego. W przypadku guzów neuroendokrynnych i mięsaków tkanek miękkich zaleca się natychmiastowe badanie z wykorzystaniem analizy NGS o szerokim zakresie, w tym RNA i DNA. W przypadku guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego pierwszym krokiem powinno być natomiast genotypowanie KIT/PDGFR, z analizą NGS o szerokim zakresie, przeprowadzoną na guzach, które nie niosą możliwych mutacji genu *KIT* i *PDGFR*. Nowotwory, cechujące się niską częstością ekspresji TRK i niską częstością fuzji genów *NTRK*, obejmują najczęściej występujące nowotwory złośliwe, m.in. NDRP, raka piersi, glejaka, czerniaka, raka jelita grubego oraz nowotwory głowy i szyi [Hsiao 2019].

W 2019 roku ESMO wydało zalecenia dotyczące standardowych metod wykrywania fuzji *NTRK*. Ze względu na brak jednolitych standardów diagnostycznych na świecie, w dokumencie zaproponowano schemat diagnostyczny, dotyczący wdrożenia racjonalnego podejścia do wykrywania genów fuzyjnych *NTRK* [ESMO 2019]. Należy podkreślić, że w warunkach polskich możliwe jest przeprowadzenie testów z zastosowaniem najnowocześniejszych platform, z możliwością finansowania ze środków publicznych.

Poniższy rysunek przedstawia schemat diagnostyczny zaproponowany przez ESMO.

Rysunek 2.
Schemat diagnostyczny zaproponowany przez ESMO

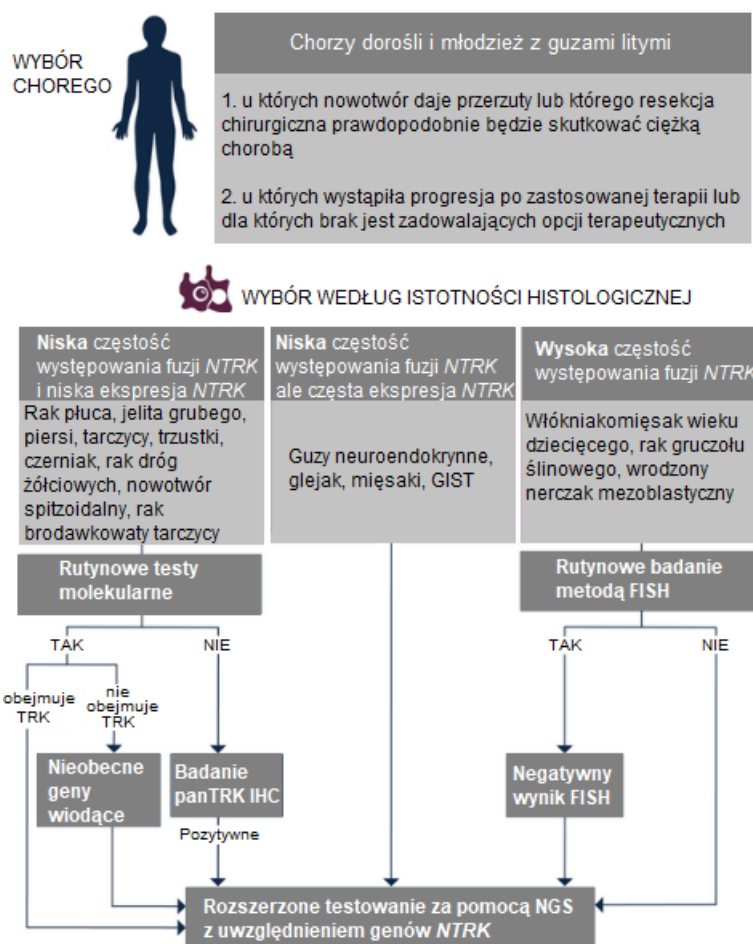


Źródło: Opracowanie własne na podstawie ESMO 2019

W 2022 ESMO opublikowało na stronie aktualizację, w której przedstawiono również schemat diagnostyczny z uwzględnieniem podziału na guzy z wysoką i niską częstością występowania fuzji *NTRK* [ESMO 2022].

Schematy przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 3. Schemat diagnostyczny w oparciu o istotność histologiczną



Źródło: Opracowanie własne na podstawie ESMO 2022

W 2020 roku międzynarodowy zespół ekspertów z JSCO, ESMO, ASCO, JSMO oraz TOS przedstawił zalecenia dotyczące koncepcji tumoragnostycznej w leczeniu nowotworów u chorych z guzami litymi z mikrosatelitarną niestabilnością lub z fuzjami *NTRK*. Panel ekspertów opracował wytyczne, dotyczące postępowania diagnostycznego, w których określono, których chorych należy poddawać badaniu na obecności fuzji genów *NTRK*. Zgodnie z opinią ekspertów należą do nich:

- chorzy z zaawansowanymi (nieoperacyjnymi lub z przerzutami) guzami litymi bez aktywnych mutacji / fuzji / amplifikacji w genach sterujących rozwojem nowotworu;

- chorzy z zaawansowanymi (nieoperacyjnymi lub z przerzutami) guzami litymi, w przypadku których istnieje duże prawdopodobieństwo występowania fuzji *NTRK*, zwłaszcza fuzji *ETV6-NTRK3*;
- chorzy z zaawansowanymi (nieoperacyjnymi lub z przerzutami) guzami litymi, innymi niż wymienione powyżej;
- chorzy z zaawansowanymi guzami litymi z dużą częstością fuzji *NTRK*, u których rozważyć się leczenie neoadjuwantowe przed resekcją.

Badanie fuzji *NTRK* należy rozważyć przed lub w trakcie standardowego leczenia zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) guza litego. Obecnie znanych jest kilka technik służących do wykrywania w materiale genetycznym fuzji *NTRK*, zalecenia obejmują:

- IHC – nie jest zalecana do rutynowego wykrywania fuzji *NTRK*, ale dodatni wynik IHC może zostać wykorzystany w badaniach przesiewowych, jako część dwuetapowego procesu diagnostycznego;
- hybrydyzacja *in situ*, np. FISH dla fuzji *ETV6-NTRK3* – jest zalecana u chorych z guzami litymi, w przypadku których istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia fuzji *NTRK*. ISH nie jest zalecana w przypadkach innych niż wymieniono;
- RT-PCR dla fuzji *ETV6-NTRK3* – jest zalecana u chorych z guzami litymi, w przypadku których istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia fuzji *NTRK*;
- NGS – jest zalecane do testowania materiału biologicznego na obecność fuzji *NTRK*.

W badaniach na obecność fuzji *NTRK* można wykorzystać zarówno świeży materiał biologiczny, jak również archiwalne próbki tkanek, które są utrwalone i przechowywane w prawidłowy sposób [ESMO 2020].

Ocena nowotworów w zakresie potwierdzenia lub wykluczenia obecności fuzji *NTRK* wymaga wykonania co najmniej IHC i FISH. Doświadczenie dotyczące technik diagnostycznych w procesie wykrywania *NTRK* jest nadal ograniczone, a wszystkie przeprowadzone do tej pory badania wykonano na próbce FFPE (utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie). Ogólne zalecenia dotyczące małych biopsji obejmują pobranie z góry wielu wycinków do badań diagnostycznych i predykcyjnych oraz zminimalizowanie panelu immunohistochemicznego do celów diagnostycznych służące ograniczeniu zużycia bloków parafinowych. Próbki cytologiczne, w niektórych okolicznościach mogą stanowić jedyny dostępny materiał biologiczny, dlatego w diagnostyce wielu nowotworów powszechnie stosuje się cytologię aspiracyjną cienkoigłową (FNAC, ang. *fine needle aspiration cytology*). Materiał cytologiczny

jest generalnie wyłączony z badań klinicznych, a biomarkery są zwykle testowane na próbkach histologicznych. Bloki utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie uzyskane z materiału cytologicznego mogą mieć fundamentalne znaczenie dla prawidłowego rozpoznania statusu molekularnego *NTRK*, chociaż obecnie nie ma dowodów na to, że testu nie można przeprowadzić na bezpośrednich rozmazach utrwalonych alkoholem. Zaletą stosowania bloku komórkowego w porównaniu z tradycyjnymi rozmazami jest możliwość uzyskania większej liczby skrawków w porównaniu z bardziej ograniczoną liczbą rozmazów bezpośrednich [Marino 2020].

Wykonanie badania w kierunku obecności fuzji genów *NTRK* powinno być zawsze zlecone przez lekarza onkologa, w momencie rozpoznania nieoperacyjnej choroby, miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami u wszystkich chorych, ze wskazaniem do leczenia inhibitorem TRK [Büchler 2020].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Jak zostało wspomniane, terapie tumoragnostyczne są terapiami przeciwnowotworowymi ukierunkowanymi na określone zmiany genetyczne lub molekularne, a nie koncentrującymi się na lokalizacji anatomicznej guza. Oznacza to, że ten sam lek może być stosowany w leczeniu różnych typów nowotworów, w tym nowotworów występujących bardzo rzadko, o ile wykryto w nich obecność wspólnego biomarkera, na który ukierunkowany jest lek [Kang 2019]. W związku z odejściem od leczenia opartego o umiejscowienie guza, obraz kliniczny choroby jest obrazem guzów litych z obecnością fuzji genu *NTRK*, a nie guzów sklasyfikowanych jako określone jednostki chorobowe, zgodnie z miejscem występowania guza. Fuzje genu *NTRK* zostały wykryte w wielu rodzajach nowotworów, z których każdy charakteryzuje się specyficznym przebiegiem, dlatego zdecydowano o odstąpieniu od prezentowania opisu obrazu klinicznego i przebiegu naturalnego osobno dla każdego guza litego, w którym odnotowano obecność fuzji genu *NTRK*.

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Różne typy nowotworów i lokalizacje guzów są bezpośrednio skorelowane z poziomem trudności zdiagnozowania i wyborem odpowiedniej terapii. Związane są też z różnym rozwojem leczenia. Rokowanie i szanse na powodzenie terapii nie są więc podobne dla wszystkich chorych onkologicznych. Nawet w przypadku tego samego nowotworu, w którym istnieje podział na typy choroby – w niektórych typach dostępne są skuteczne opcje leczenia, a w innych leczenie opiera się o terapie niezmiennie od lat. Istotnym zagadnieniem jest więc wyrównanie szans różnych grup chorych. Uwzględnienie indywidualnych cech chorego oraz specyfiki jego choroby skorelowanej ze zrozumieniem patogenezy guza w kontekście wyboru metody leczenia, czyli postępowanie zgodnie z założeniami medycyny precyzyjnej, zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania wyższej skuteczności terapii [Gierczyński 2020]. Skuteczność leczenia w sposób realny przekłada się na stan ogólny chorego, co z kolei ma wpływ na rokowanie.

Według NICE nie istnieją wystarczające dowody na to aby stwierdzić, czy rokowanie dla chorych z obecnością fuzji genu *NTRK* jest mniej korzystne niż dla chorych bez obecności fuzji. Podobna niepewność występuje w przypadku chorych wykazujących obecność fuzji genu *NTRK*, u których stwierdzono wystąpienie przerzutów do OUN [NICE 2020]. Wpływ obecności fuzji genu *NTRK* na rokowanie u chorych z guzami litymi pozostaje więc nieznany. Nieznana pozostaje także zależność między wystąpieniem fuzji genu *NTRK* a podatnością guza na tradycyjne metody leczenia [EMA 2020].

Należy jednak podkreślić, że wstępne badania sugerują gorsze rokowanie dla chorych wykazujących obecność fuzji genu *NTRK*, w porównaniu do chorych bez tej mutacji. Za przykład posłużyć może badanie, w którym analizowaną populację stanowili chorzy z przerzutowym rakiem jelita grubego z rearanżacją genu *NTRK/ALK/ROS1* (N=27). W porównaniu z chorymi z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których nie odnotowano obecności wymienionych rearanżacji genów (N=319), mediana przeżycia całkowitego była krótsza i wynosiła odpowiednio 15,6 miesiąca oraz 33,7 miesiąca ($p < 0,001$). Podobnie w przypadku badania przeprowadzonego na grupie 119 chorych z brodawkowatym rakiem tarczycy, w którym analiza przeżycia wykazała gorsze wartości dla chorych z obecnością genu *NTRK1*, w porównaniu do chorych z protoonkogenem *RET* [STA NICE 2019]. Za kolejny przykład można podać badanie, w którym wykazano, że glejaki o niskim stopniu złośliwości wykazują większą ekspresję receptorów TRK niż glejaki o wysokim stopniu złośliwości. Mimo, że wymaga to dalszych badań, niższe poziomy ekspresji genów w komórkach nowotworowych

wydają się być związane z większą złośliwością nowotworów i gorszym rokowaniem [Gambella 2019].

Według dokumentu *EMA 2020* rokowanie w przypadku chorych z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi z obecności fuzji genu *NTRK*, u których odnotowano progresję choroby określane jest jako złe, szczególnie w przypadku chorych ze zmianami w OUN. Nowotwory te charakteryzują się złym rokowaniem oraz dużą agresywnością, a co za tym idzie, w wielu przypadkach prowadzą do zgonu. Podobnie w przypadku chorych, u których na początku leczenia inhibitorami TRK wykryto obecność przerzutów do OUN, rokowanie nie jest korzystne [EMA 2020].

W przypadku nowotworów wykazujących obecność fuzji genu *NTRK*, podobnie jak w przypadku większości (jeśli nie wszystkich) nowotworów uzależnionych od onkogenów w stadium przerzutowym, istnieje duże ryzyko nawrotu choroby spowodowane nabyciem odporności na wcześniej stosowaną terapię celowaną [Liu 2018].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie postępów choroby nowotworowej nie jest zdeterminowane obecnością fuzji genu *NTRK*. Chorych z guzami litymi wykazujących tę fuzję ocenia się za pomocą zmiennych, które wykorzystywane są u chorych, którzy mutacji tej nie posiadają. W niniejszym podrozdziale przedstawiono rodzaje, korzyści i ograniczenia poszczególnych punktów końcowych, wykorzystywanych w celu monitorowania procesu leczenia chorób nowotworowych.

W przypadku chorób nowotworowych istnieje trudność w ocenie i interpretacji wartości punktów końcowych. Ma to związek z różnorodnością nowotworów. Każdy typ nowotworu odznacza się inną specyfiką (rokowaniem, stopniem agresywności choroby, objawami, dostępnością odpowiednich terapii), którą należy wziąć pod uwagę przy dokonywaniu oceny. Przykładem może być nowotwór woreczka żółciowego, dla którego dostępnych jest tylko kilka opcji terapeutycznych, a mediana przeżycia całkowitego wynosi mniej niż rok. W takim przypadku nawet niewielki wzrost w wartości przeżycia całkowitego może być istotny klinicznie. W kontekście innego nowotworu, jakim jest guz komórek warstwy ziarnistej jajnika, charakteryzującego się medianą OS wynoszącą powyżej 15 lat i skłonnością do późnych nawrotów choroby, wysoki wskaźnik mediany OS nie jest jednoznaczny z osiągnięciem korzyści klinicznej ze względu na jego krótkoterminowość. W tym przypadku, klinicznie

istotnymi wskaźnikami byłyby w większym stopniu złagodzenie objawów choroby czy poprawa jakości życia [Wilson 2015].

Podstawowym celem opracowywania nowych leków przeciwnowotworowych jest poprawa wskaźników wyleczenia oraz przeżycia lub zmniejszenie toksyczności wynikającej z terapii przy jednoczesnym utrzymaniu skuteczności leczenia na stałym poziomie. W chorobach nowotworowych wśród pierwszorzędowych punktów końcowych za „złoty standard” uznaje się przeżycie całkowite (OS). Jednocześnie, coraz częściej jako pierwszorzędowy punkt końcowy wykorzystywany jest również przeżycie wolne od progresji (PFS). Ponadto, w ocenie skuteczności leczenia wykorzystuje się również wskaźniki odpowiedzi na leczenie, takie jak odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) [Raport HTAR-HTAA 2020].

W przypadku guzów litych punkty końcowe, takie jak PFS, są coraz częściej stosowane jako pierwszorzędowe punkty końcowe. Wynika to z faktu, że przeprowadzenie oceny za pomocą punktów końcowych, takich jak OS, jest utrudnione w związku ze stosowaniem wielu linii leczenia. Mimo niekwestionowania wartości OS jako miary jednoznacznej i obiektywnej, coraz częściej zwraca się uwagę na ograniczenia związane z jego stosowaniem. W rzadkich nowotworach wybór punktu końcowego jest dodatkowo skomplikowany przez małą liczebność i niskie zróżnicowanie analizowanej populacji chorych. Wobec braku potwierdzonych korzyści w zakresie OS, pozostaje niejasne, czy wydłużenie PFS choroby jest jednoznaczne z uzyskaniem korzyści klinicznej. W procesie monitorowania postępów choroby należy więc uwzględniać wiarygodne wnioski związane z otrzymywanym leczeniem, zgłaszane przez chorych z guzami litymi [Khakoo 2015].

Zgodnie z raportem dotyczącym znaczenia doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych, efektywność kliniczną interwencji stosowanych w onkologii, ocenia się w oparciu o punkty końcowe:

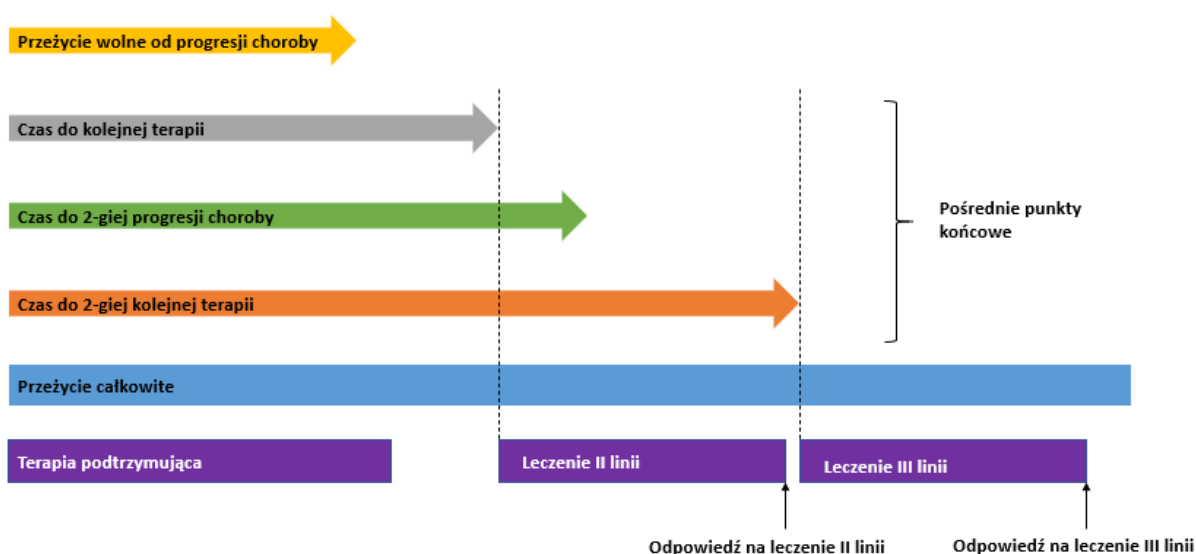
- zorientowane na chorego, tj. takie, które odzwierciedlają stan samopoczucia i zdrowia lub przeżycia chorego. W badaniach klinicznych dotyczących chorób nowotworowych takimi punktami są m. in. OS, PFS oraz jakość życia. Wskazują one bowiem bezpośrednio korzyści kliniczne dla chorego, wynikające z zastosowania interwencji terapeutycznej;
-

- zorientowane na nowotwór, tj. obejmujące markery biologiczne (najczęściej biochemiczne lub histologiczne). Umożliwiają one określenie odpowiedzi na interwencję terapeutyczną [Raport HTAR-HTAA 2020].

Często stosowane punkty końcowe stosowane w celu monitorowania postępu choroby nowotworowej przedstawiono na schemacie poniżej.

Rysunek 4.

Kliniczne punkty końcowe często stosowane w badaniach klinicznych dotyczących chorób nowotworowych



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Wilson 2015

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

W 2018 r. opublikowane zostały wytyczne omawiające punkty końcowe, które stosowane są w celu monitorowania skuteczności leczenia onkologicznego. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w tej publikacji, punktami końcowymi, rekomendowanymi do wykorzystania w badaniach jednoramiennych są: ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie) oraz CR (całkowita odpowiedź) [CDiBER 2018].

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie wybranych punktów końcowych istotnych klinicznie w populacji chorych z nowotworami, stosowanych w badaniach klinicznych, a także opisano główne wady i zalety wynikające ze stosowania poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 5.
Wybrane punkty końcowe istotne klinicznie w populacji chorych z guzami litymi

Punkt końcowy	Definicja	Zalety	Ograniczenia
Przeżycie całkowite (OS)	Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakichkolwiek powodów, mierzone jest ono w populacji ITT.	OS jest powszechnie akceptowalną miarą korzyści klinicznych, opartą na obiektywnej i ilościowej ocenie. Punkt ten jest precyzyjny i łatwy do zmierzenia, ponieważ dokumentuje go data zgonu chorego.	OS wymaga dłuższego okresu obserwacji i obejmuje zgony niezwiązane z nowotworem. Na OS może mieć wpływ stosowanie innej terapii niż analizowanej w badaniu.
Przeżycie wolne od choroby (DFS)	Przeżycie wolne od choroby zdefiniowano jako czas, który upłynął od randomizacji do momentu nawrotu choroby lub zgonu chorego z jakiegokolwiek powodu. DFS najczęściej stosuje się jako parametr uzupełniający do przeprowadzenia oceny po operacji lub radioterapii.	DFS i EFS wymagają krótszego okresu obserwacji, niż w OS. W celu ich oceny potrzebna jest mniejsza ilość chorych, niż w punktach końcowych dot. przeżycia. DFS i EFS są oparte na obiektywnej i ilościowej ocenie.	DFS i EFS obejmują zgony niezwiązane z nowotworem i związane są z ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego (ang. <i>bias</i>), zwłaszcza w badaniach otwartych. DFS oraz EFS definiowane są na wiele sposobów, w zależności od badania.
Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS)	Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą zdefiniowano jako czas jaki upłynął od randomizacji do wystąpienia któregośkolwiek z podanych zdarzeń: progresji choroby, która wykluczałaby przeprowadzenie operacji, miejscowego lub przerzutowego nawrotu choroby bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Przeżycie wolne od progresji choroby określono jako czas od randomizacji do stwierdzenia obiektywnej progresji nowotworu lub śmierci chorego, w zależności od tego, co następuje wcześniej, przy czym istotna jest dokładna definicja progresji nowotworu, która powinna być szczegółowo opisana w protokole badania. W porównaniu z TTP, PFS jest preferowanym regulacyjnym punktem końcowym.	PFS, TTP oraz PFS2 są punktami końcowymi opartymi na obiektywnej i ilościowej ocenie. Do ich oceny potrzebny jest mniejszy rozmiar próby oraz krótszy okres obserwacji, niż w przypadku OS. Obejmują pomiar SDi (ang. <i>stable disease</i> – choroba stabilna). Nie wpływa na nie stosowanie kolejnych lub zastępczych terapii (w przypadku PFS wpływ jest dużo mniejszy niż o OS). PFS obejmuje wszystkie zgony, a zatem może być lepiej skorelowany z przeżyciem całkowitym (OS). Parametr PFS zakłada, że zgony są	W przypadku PFS, TTP oraz PFS2 istnieje ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z oceną (ang. <i>assessment bias</i>), zwłaszcza w badaniach otwartych. Punkty te są w różny sposób definiowane w badaniach klinicznych i wymagają częstego przeprowadzania ocen diagnostycznych, takich jak badania radiologiczne. Nie zawsze mogą być wykorzystywane jako zastępcze punkty końcowe dla punktów dotyczących przeżycia. Na PFS, TTP i PFS2 ma wpływ cenzorowanie danych.
Czas, jaki upłynął do progresji choroby (TTP)	Czas jaki upłynął do progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do momentu stwierdzenia progresji nowotworu. Parametr ten nie obejmuje zgonów – w analizie		

Punkt końcowy	Definicja	Zalety	Ograniczenia
	zgony są cenzurowane w chwili, kiedy następują lub podczas wizyty przed ich zaistnieniem.	losowo związane z progresją nowotworową.	
Czas, jaki upłynął do drugiej progresji choroby (PFS2)	Czas jaki upłynął do drugiej progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do momentu stwierdzenia drugiej progresji nowotworu (lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny).		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	ORR zdefiniowano jako odsetek chorych, u których potwierdzono redukcję w rozmiarze guza o określoną wcześniej wartość, utrzymaną przez wyznaczony minimalny czas. Według definicji FDA, ORR jest sumą całkowitych odpowiedzi (CR) oraz częściowych odpowiedzi (PR).	ORR pozwala na bezpośredni pomiar aktywności przeciwnowotworowej badanego leku, który można ocenić w badaniu jednoramiennym. Istotność ORR ocenia się na podstawie jego wielkości i czasu trwania oraz odsetka CR. Ocena ORR oparta jest na obiektywnej i ilościowej ocenie, a także wymaga mniejszej liczebności próby, a oceny można dokonać wcześniej, niż w przypadku oceny przeżycia.	ORR jest w różny sposób definiowane w badaniach klinicznych i wymaga częstego przeprowadzania ocen diagnostycznych, takich jak badania radiologiczne. Nie zawsze może być wykorzystywane jako zastępczy punkt końcowy dla punktów dotyczących przeżycia. ORR nie mierzy czasu trwania uzyskanej korzyści klinicznej. Nie wszyscy chorzy uzyskują ORR, więc jest to punkt końcowy odnoszący się do części chorych.
Całkowita odpowiedź (CR)	Całkowita remisja zdefiniowana jest jako brak jakichkolwiek dowodów na występowanie guza. Oceny CR najczęściej dokonuje się poprzez badania obrazowe (np. tomografia komputerowa) lub za pomocą oceny histopatologicznej (np. biopsja szpiku kostnego lub resekcja próbek pobranych z raka piersi).	CR jest punktem końcowym, który można ocenić w badaniu jednoramiennym. CR opisuje wpływ leczenia na wielkość guza, więc efekt leczenia mierzony za pomocą CR jest bezpośrednio związany z lekiem. CR oparta jest na obiektywnej i ilościowej ocenie, do której przeprowadzenia potrzebna jest mniejsza liczebność próby i krótszy czas trwania obserwacji, niż w przypadku analizy przeżycia.	CR jest w różny sposób definiowana w badaniach klinicznych i wymaga częstego przeprowadzania ocen diagnostycznych, takich jak badania radiologiczne. Nie zawsze może być wykorzystywane jako zastępczy punkt końcowy dla punktów dotyczących przeżycia. Nie jest to bezpośrednia miara osiągniętej korzyści klinicznej. Nie wszyscy chorzy uzyskują CR, więc jest to punkt końcowy odnoszący się do części chorych.
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)	Wskaźnik korzyści klinicznej jest definiowany jako odsetek chorych, którzy osiągnęli CR, PR i SD.	CBR jest punktem końcowym, który można ocenić w badaniu jednoramiennym. Do oceny CBR wymagana jest mniejsza populacja i krótszy okres obserwacji, niż w przypadku analizy przeżycia.	Jest to punkt końcowy subiektywny i podatny na stronniczość - stabilizacja choroby może być odzwierciedleniem charakterystyki guza, a nie aktywności choroby. Nie jest to bezpośrednia miara korzyści klinicznej.

Punkt końcowy	Definicja	Zalety	Ograniczenia
Czas do niepowodzenia leczenia (TTF)	Czas do niepowodzenia leczenia definiowany jest jako czas od randomizacji do przerwania leczenia z jakiegokolwiek powodu, w tym: progresji choroby, toksyczności terapii oraz zgonu.	TTF jest punktem końcowym, który uwzględnia zarówno skuteczność leku, jak i tolerancję na niego.	Na przerwanie leczenia ma wpływ wiele subiektywnych czynników, takich jak preferencje lekarza oraz samego chorego.
Wyniki leczenia zgłaszane przez chorych (PROs)	Wyniki leczenia zgłaszane przez chorych obejmują ocenę objawów, samopoczucia, sposobu funkcjonowania, stanu psychicznego. Są to wyniki leczenia opisywane z perspektywy chorego, z wyłączeniem interpretacji przez lekarza.	PROs opisują korzyści kliniczne z perspektywy chorego. Mogą być oceniane wcześniej i nie wymagają określonej liczebności populacji.	Ocena PROs jest narażona na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. <i>bias</i>), zwłaszcza w badaniach otwartych; jest miarą subiektywną. Zastosowanie zaślepienia w przypadku tego punktu końcowego jest trudne, a dane otrzymane od chorych często są niekompletne. Brakuje zwalidowanych narzędzi potrzebnych do oceny PROs. PROs często podawane są w postaci średnich lub median wyników grupy, a nie wyników indywidualnych.
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	Czas trwania odpowiedzi definiuje się jako czas od początkowej odpowiedzi do momentu udokumentowanego postępu choroby nowotworowej.	DOR może być oceniany w badaniach jednoramiennych, a do jego oceny wymagana jest mniejsza populacja chorych i krótszy czas obserwacji w porównaniu do wskaźników dot. przeżycia. DOR jest bezpośrednio związany z zastosowanym leczeniem, a nie z naturalnym przebiegiem choroby.	DOR nie można traktować jako miarę skuteczności leku.
Ocena zmian dotyczących guza	Oceny zmian dotyczących guza dokonuje się z wykorzystaniem diagnostyki obrazowej. Punkty końcowe opierające się na wykonaniu pomiarów guza uważa się za bardziej klinicznie istotne niż ocenę innych biomarkerów.	Samo badanie radiologiczne dokonywane w ramach analizy tego punktu końcowego jest badaniem obiektywnym. Do jego oceny nie jest wymagana duża liczebność populacji.	Ocena zmian dotyczących guza, zwłaszcza ocena radiologiczna, związana jest w wysokim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego (ang. <i>bias</i>). Dokonana ocena może być oceną subiektywną (np. radiolog może z opóźnieniem zgłosić progresję choroby). Na ocenę tego punktu końcowego wpływa czas przeprowadzania badań radiologicznych (terminy badań).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji *Raport HTAR-HTAA 2020, CDiBER 2018, Khakoo 2015, Rivera 2019, Roever 2015 oraz Wilson 2015*

W przypadku guzów litych w stadium przerzutowym najczęściej używanymi zastępczymi punktami końcowymi są: PFS (przeżycie wolne od progresji choroby), TTP (czas jaki upłynął do progresji choroby) oraz ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi). PFS definiuje się jako czas od randomizacji aż do wystąpienia progresji guza lub śmierci chorego, natomiast TTP definiuje się jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji guza, przy czym ten punkt końcowy nie obejmuje zgonu. W przeciwieństwie do OS, największą zaletą wynikającą ze stosowania ORR, PFS i TTP jest to, że na ich ocenę nie mają wpływu kolejne stosowane linie leczenia ani przejście do ramienia eksperymentalnego w badaniu klinicznym. Największa wada z kolei, zwłaszcza w przypadku niezaślepionych badań klinicznych, polega na istnieniu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *bias*). Może ono wystąpić na przykład podczas przeprowadzania oceny radiologicznej – badacz może z opóźnieniem stwierdzić progresję choroby u chorych leczonych w ramieniu eksperymentalnym, a w przypadku chorych z ramienia kontrolnego, objawy związane z wystąpieniem progresji choroby zgłaszane mogą być szybciej. Czynnikiem ten może być zminimalizowany poprzez przeprowadzanie oceny danych punktów końcowych przez BICR (Zaślepiony Niezależny Centralny Komitet Oceniający), co jednak wiąże się m.in. z większymi kosztami i złożonością projektu badania. Ponadto, jeśli ocena BICR nie jest przeprowadzana w czasie rzeczywistym, istnieje ryzyko wycofania się z badania chorych lub samych badaczy [Khakoo 2015].

W kontekście monitorowania postępów choroby istotny jest właściwy wybór kryteriów odpowiedzi na leczenie, na co powinna mieć wpływ zarówno specyfika danego nowotworu, jak i stosowane leczenie (cytotoksyczność vs cytostatyka vs immunoterapia). Najczęściej stosowanymi kryteriami oceny występowania odpowiedzi na leczenie są kryteria RECIST (kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe/kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych). Zostały wprowadzone w celu ujednoczenia standardów oceny wielkości guzów litych [Khakoo 2015]. Innymi kryteriami często stosowanymi w onkologii są także: kryteria RANO (kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w neuroonkologii) oraz kryteria MacDonalda [Chukwueke 2019].

Podstawowe informacje dotyczące specyfiki kryteriów: RECIST, RANO oraz kryteriów MacDonalda opisano w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Kryteria służące do oceny progresji choroby i odpowiedzi na leczenie (RECIST, RANO oraz MacDonald)

Parametr	Kryteria		
	RECIST	RANO	MacDonald
Metoda wykonywania pomiaru	Badanie 1D z podaniem środka kontrastowego	Badanie 2D z podaniem środka kontrastowego oraz T2/FLAIR	Badanie 2D z podaniem środka kontrastowego
Ocena trwałości odpowiedzi	Przeprowadzana opcjonalnie	TAK (konieczne jest spełnienie wskazanych kryteriów przez okres co najmniej 4 tyg.)	TAK (konieczne jest spełnienie wskazanych kryteriów przez okres co najmniej 4 tyg.)
Definicja mierzalności	TAK	TAK	NIE
Liczba ocenianych zmian	Możliwość oceny do 5 zmian	Możliwość oceny do 5 zmian	Nie określono konkretnej wartości
T2/FLAIR	Nie uwzględniono	Uwzględniono	Nie uwzględniono
Uwzględnienie przyjmowania kortykosteroidów	NIE	TAK	TAK
Uwzględnienie statusu klinicznego	NIE	TAK	TAK
Uwzględnienie zjawiska pseudo-progresji	NIE	TAK	NIE
Zdefiniowanie poszczególnych kategorii odpowiedzi wg rozważanych kryteriów			
Odpowiedź całkowita	Zanik wszystkich zmian oraz osiągnięcie wymiaru osi krótkiej zajętych węzłów chłonnych wynoszącego poniżej 10 mm.	Brak stwierdzenia zmian w badaniu obrazowym T1 z zastosowaniem kontrastu (gadolin) wraz z: <ul style="list-style-type: none"> • obserwowaniem stabilnego lub poprawionego obrazu T2/FLAIR; • brakiem stwierdzenia nowych zmian; • brakiem stosowania kortykosteroidów; • obserwowaną poprawą lub stabilizacją stanu klinicznego chorego. 	Zanik wszystkich guzów potwierdzony podczas kolejnych, wykonanych z zachowaniem co najmniej 1 miesięcznego odstępu, skanów (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) z zastosowaniem kontrastu przy braku przyjmowania kortykosteroidów i stwierdzeniu neurologicznej stabilności lub poprawy stanu chorego.
Odpowiedź częściowa	Co najmniej 30% zmniejszenie wartości wymiarów zmian względem wartości początkowych.	Stwierdzona co najmniej 50% redukcja wartości wymiarów zmian obserwowanych w badaniu obrazowym T1 z zastosowaniem kontrastu (gadolin) wraz z: <ul style="list-style-type: none"> • obserwowaniem stabilnego lub poprawionego obrazu T2/FLAIR; • brakiem stwierdzenia nowych zmian; 	Redukcja wielkości guza o 50% potwierdzone podczas kolejnych, wykonanych z zachowaniem co najmniej 4 tygodniowego odstępu, skanów (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) z zastosowaniem kontrastu przy przyjmowaniu stabilnej

Parametr	Kryteria		
	RECIST	RANO	MacDonald
		<ul style="list-style-type: none"> przyjmowaniem kortykosteroidów w stabilnej lub zmniejszonej dawce względem wartości początkowej; obserwowaną poprawą lub stabilizacją stanu klinicznego chorego. 	lub zredukowanej względem wartości początkowej dawki kortykosteroidów i stwierdzeniu neurologicznej stabilności lub poprawy stanu chorego.
Stabilizacja choroby	Osiągnięcie zmiany wymiarów zmian, które nie kwalifikują się ani do odpowiedzi częściowej ani do progresji choroby.	<p>Stwierdzona mniejsza niż 50% ale większa niż 25% redukcja wartości wymiarów zmian obserwowanych w badaniu obrazowym T1 z zastosowaniem kontrastu (gadolin) wraz z:</p> <ul style="list-style-type: none"> obserwowaniem stabilnego lub poprawionego obrazu T2/FLAIR; brakiem stwierdzenia nowych zmian; przyjmowaniem kortykosteroidów w stabilnej lub zmniejszonej dawce względem wartości początkowej; obserwowaną poprawą lub stabilizacją stanu klinicznego chorego. 	Niespełnienie kryteriów potrzebnych do stwierdzenia odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej lub progresji choroby, przy jednoczesnym wystąpieniu klinicznej stabilizacji choroby.
Progresja choroby	Co najmniej 20% (bezwzględny wzrost o minimum 5 mm) zwiększenie wartości wymiarów zmian względem wartości początkowych lub potwierdzenie wystąpienia nowej zmiany.	<p>Spełnienie jednego z poniżej wymienionych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> stwierdzone co najmniej 25% zwiększenie wartości wymiarów zmian obserwowanych w badaniu obrazowym T1 z zastosowaniem kontrastu (gadolin); obserwowanie pogorszonego obrazu T2/FLAIR; stwierdzenie nowych zmian; konieczność zastosowania zwiększenia dawki kortykosteroidów; obserwowany pogorszony stan kliniczny chorego. 	Zwiększenie wielkości guza o 25% lub pojawienie się nowej zmiany, potwierdzone podczas skanu (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) z zastosowaniem kontrastu przy przyjmowaniu stabilnej lub zwiększonej względem wartości początkowej dawki kortykosteroidów i stwierdzeniu neurologicznego pogorszenia stanu chorego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Chukwueke 2019, Płużański 2014, Wen 2017, Macdonald 1990

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Obecność fuzji genu NTRK wykrywana jest w wielu typach nowotworów, jednak dokładny odsetek chorych posiadających tą mutację nie jest znany [NICE 2020]. Częstość występowania fuzji NTRK szacowana jest jako 0,25-1% wszystkich chorych z nowotworami ogółem, przy czym odsetek ten wynosi od 0,25% do 0,31% dla dorosłych chorych oraz od 0,34% do 0,49% dla chorych dzieci i młodzieży [EMA 2020, NICE 2020].

Wobec znacznych różnic w częstości występowania mutacji w danych typach guzów, w literaturze funkcjonuje zależność, zgodnie z którą:

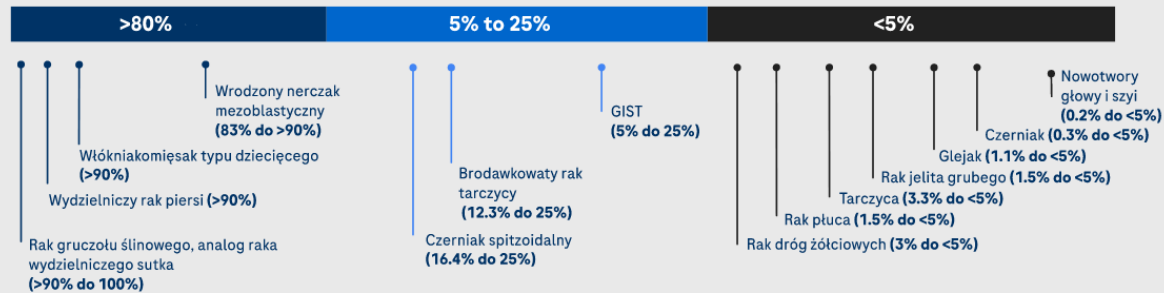
- obecność fuzji genu NTRK stwierdzana jest często (w ponad 90% przypadków) w rzadko występujących typach nowotworów (takich jak np.: nowotwór piersi (wydzielający), nowotwór wydzielniczy sutka, MASC, włókniakomięsak typu niemowlęcego oraz wrodzony nerczak mezoblastyczny);
- oraz obecność fuzji genu NTRK stwierdzana jest rzadko (mniej niż w 5% przypadków) w niektórych często występujących typach nowotworów (takich jak np.: niedrobnokomórkowy rak płuca, nowotwór ślinianki, nowotwór jelita grubego, nowotwory głowy i szyi, nowotwór tarczycy, nowotwór pęcherza moczowego, czerniaki złośliwe, mięsaki tkanek miękkich i guzy mózgu, w tym glejaki) [EMA 2020, Gatalica 2019, Kummar 2018, Marino 2020, NICE 2020, Torre 2020].

Zależność ta odzwierciedla się również w przypadku uwzględnienia jako kryterium wieku chorych. W populacji dorosłych fuzja genu NTRK wykrywana jest rzadko w nowotworach, takich jak: NDRP i nowotwór jelita grubego, w których częstość występowania tej mutacji wynosi odpowiednio : <1% oraz 1-2%, natomiast często w rzadkich nowotworach, takich jak: MASC, rzadki typ nowotworu ślinianek czy nowotwór piersi (wydzielający), w których częstość występowania analizowanej mutacji szacowana jest na 90-100%. W populacji pediatrycznej fuzja genu *NTRK* wykrywana jest często w nowotworach takich jak: włókniakomięsak dziecięcy czy wrodzony nerczak mezoblastyczny, a także w glejakach o wysokim stopniu złośliwości, w których mutacja ta występuje u około 40% chorych. Należy podkreślić, że w przypadku nowotworu piersi (wydzielającego) oraz nowotworu ślinianek, stanowiącego <1% wszystkich nowotworów złośliwych, które to nowotwory występują w populacji dorosłych oraz w przypadku wrodzonego nerczaka mezoblastycznego, który występuje w populacji pediatrycznej, obecność genu *ETV6-NTRK3* jest cechą charakterystyczną (wykrywana jest nawet w 90% przypadków) [EMA 2020, Marino 2020].

Dane dotyczące częstości występowania genów fuzyjnych NTRK przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 5.
Częstość występowania genów fuzyjnych *NTRK*

Fuzje genów *NTRK* występują najczęściej w guzach rzadkich, ale rzadko wykrywane są w nowotworach występujących najczęściej



Typy nowotworów dla każdego bloku prevalencji (>80%, 5% do 25% i <5%) uporządkowane zostały według ich występowania w porządku malejącym, od lewej do prawej. Lokalizacja każdego typu nowotworu w każdym bloku częstości dyskretniej, nie wskazuje na jego częstość bezwzględną (tj. surową)

Źródło: Roche 2023

Częstość występowania fuzji genu NTRK w poszczególnych nowotworach w podziale na populację dorosłych i dzieci przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Częstość występowania fuzji genu NTRK w poszczególnych nowotworach występujących w populacji dorosłych i w populacji pediatrycznej

Częstość występowania	Rodzaj guza	
	Populacja dorosłych	Populacja pediatryczna
<5%	Rak płuca Nowotwór jelita grubego Nowotwór wyrostka robaczkowego Nowotwór dróg żółciowych Czerniak Glejak Mięsak macicy Różne histotypy mięsaka	Glejak Różne histotypy mięsaka
5-75%	Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego Nowotwór tarczycy	Nowotwór tarczycy Guzy spitzoidalne Wrodzony nerczak mezoblastyczny
>75%	Wydzielniczy rak piersi Wydzielniczy nowotwór ślinianek	Włókniakomięsak dziecięcy Wydzielniczy rak piersi Inne guzy mezenchymalne

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Marino 2020* i *Assi 2020*

Wskazania analizowane w niniejszym raporcie obejmują guzy lite, w których wykryto fuzję genu *NTRK*, i które pojawiły się w badaniach klinicznych dla entrektynibu. Należą do nich nowotwory: płuca, tarczycy, jelita grubego, ślinianek (MASC), piersi, trzustki, dróg żółciowych, przewodu pokarmowego (inny niż rak jelita grubego, w tym żołądka, jelita cienkiego, przełyku, wątroby), guzy ginekologiczne, nerwiaki zarodkowe, mięsaki oraz guzy neuroendokrynne, a także nowotwory głowy i szyi, guz nadnerczy, nowotwory męskich narządów płciowych (prącia i gruczołu krokowego) i nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP) oraz guzy lite w populacji pediatrycznej, takie jak guzy OUN i guzy zewnątrzczaszkowe.

Odsetek chorych z obecnością fuzji genu *NTRK* z uwzględnieniem typu nowotworu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Odsetek chorych z poszczególnymi nowotworami wykazującymi obecność fuzji genu *NTRK*

Grupa nowotworów	Typ nowotworu	Odsetek chorych z fuzją <i>NTRK</i>					
		Wariant podstawowy	ESMO	Marchetti 2022	Okamura 2018	AOTMiT Rozlytrek 2021	Inne źródła
Mięsaki	Włókniako-mięsak typu dziecięcego	95,00%	b.d.	b.d.	b.d.	95%	b.d.
	Mięsaki	0,88%	<1%	b.d.	0,76%	1%	b.d.
Rak płuca	NDRP	0,73%	0,25%	0,0024	0,18%	1,50%	1,50%
Rak wydzielniczy analogu sutka	MASC	93,70%	89,10%	b.d.	0,965	0,955	>90%
Rak piersi	Rak piersi wydzielniczy	93,33%	96%	b.d.	92%	92%	>90%
	Rak piersi niewydzielniczy	0,10%	<0,1%	b.d.	b.d.	b.d.	0,10%
Rak tarczycy	Rak tarczycy	2,41%	1,60%	b.d.	2,34%	b.d.	3,30%
Rak jelita grubego	Rak jelita grubego	1,03%	0,46%	0,22%	1%	2%	1,50%
Guzy OUN	Glejak dziecięcy	2,18%	1,30%	1%	5,30%	b.d.	1,10%
Nowotwory głowy i szyi	Nowotwory głowy i szyi	0,27%	0,24%	b.d.	0,38%	b.d.	0,20%
Rak trzustki	Rak trzustki	0,51%	0,30%	0,17%	0,6%	1%	b.d.
Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym	Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym	0,26%	b.d.	0,26%	b.d.	b.d.	b.d.
Nowotwory ginekologiczne	Rak jajnika	0,66%	b.d.	0,31%	b.d.	1%	b.d.
	Rak endometrium	1,00%	<1%	1,01%	b.d.	1%	b.d.
Rak dróg żółciowych	Rak dróg żółciowych	0,23%	0,25%	0,20%	b.d.	4%	3%

Grupa nowotworów	Typ nowotworu	Odsetek chorych z fuzją NTRK					
		Wariant podstawowy	ESMO	Marchetti 2022	Okamura 2018	AOTMiT Rozlytrek 2021	Inne źródła
Rak żołądka i przewodu pokarmowego (inne)	Rak żołądka i przewodu pokarmowego	0,38%	0,60%	0,16%	b.d.	b.d.	b.d.
Rak nadnercza	Rak nadnercza	0,31%*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Nowotwory męskich narządów płciowych	Rak prącia	0,69%**	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Rak gruczołu krokowego	0,69%	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0,69%
Czerniak	Czerniak u dzieci	3%	0,30%	2%	11,11%	b.d.	0,30%

*wartość dla nowotworów ogółem

**wartość dla raku gruczołu krokowego

Źródło: BIA Rozlytrek®

Wobec danych przedstawionych w literaturze oraz definicji wskazanej przez Ministerstwo Zdrowia, za chorobę rzadką uważa się schorzenie uwarunkowane najczęściej genetycznie występujące bardzo rzadko, której przebieg często jest ciężki i przewlekły. Podobnie jak zdefiniowane jest to w Unii Europejskiej, w Polsce kryterium klasyfikacji choroby jako choroby rzadkiej jest jej rozpowszechnienie nie większe niż 5 na 10 tys. osób [MZ 2017, Nicod 2019]. W dokumencie opublikowanym przez AOTMiT dotyczącym leczenia dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi z fuzją genu NTRK wskazano, że chorobowość na guzy lite z fuzją NTRK w Polsce wynosi od 1 697 do 3 327 chorych, a liczba nowych zachorowań od 441 do 867 [AOTMiT Rozlytrek 2021]. Uwzględniając powyższe dane, guzy lite wykazujące obecność fuzji NTRK klasyfikować należy jako choroby rzadkie [Kummar 2018].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Rozlytrek®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin przedstawiono w poniższym rozdziale (rozdziały 3.7.1), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne.

Dodatkowo, opisano również niezaspokojoną potrzebę leczenia chorych stanowiących populację docelową (rozdział 3.7.2).

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia guzów litych wykazujących fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej. Przedmiotem analizy jest entrektytib, którego wskazanie rejestracyjne definiuje populację docelową jako chorych dorosłych oraz dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu *NTRK* oraz

- u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą;
- którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK;
- dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych [ChPL Rozlytrek®].

Ze względu na fakt, iż podejście tumoragnostyczne jest stosunkowo nowe i nie zostało do tej pory zastosowane zdecydowano, aby analizę wytycznych wykonać dla opcji terapeutycznych rekomendowanych do stosowania w analizowanym wskazaniu – poszczególnych guzach litych. Rodzaje guzów litych, dla których opisano wytyczne kliniczne zdefiniowano na podstawie analizy podgrup chorych biorących udział w badaniach dla interwencji badanej oraz zgodnie z przyjętymi poniżej zasadami:

- główne źródło danych stanowiły polskie wytyczne (PTOK), jeśli były one dostępne i zostały opublikowane nie później niż w 2020 r.;
- jeśli wytyczne polskie nie były dostępne lub zostały opublikowane wcześniej niż w 2018 r., korzystano z wytycznych europejskich (ESMO) lub ewentualnie z wytycznych amerykańskich (NCCN), przy czym ze względu na fakt, iż wytyczne NCCN były

najnowszymi z odnalezionych dla poszczególnych rodzajów guzów dokumentami, poszukiwano w nich szczególnie zaleceń postępowania dotyczących nowotworów z fuzją *NTRK*;

- w przypadku wskazań, dla których nie są dostępne wytyczne, korzystano z opracowań wtórnych/publikacji organizacji zajmujących się poszczególnymi wskazaniem (wybierano publikacje jak najnowsze oraz jak najwyższej jakości, np. wytyczne wydane przez PTGO, w przypadku nowotworów kobiecego układu płciowego i EP w przypadku guzów neuroendokrynych, w związku z brakiem aktualizacji wytycznych, wydanych w 2013 roku).

W wyniku przeszukiwania baz i stron internetowych organizacji medycznych odnaleziono 73 dokumenty. Łącznie 56 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje (odpowiednio 31 wydanych przez ESMO, 23 wydanych przez NCCN, 1 wydany przez GPOH i 1 wydany przez PDQ) oraz 17 dokumentów wydanych przez polskie organizacje (odpowiednio 13 wydanych przez PTOK, 2 wydane przez PTGO, 1 wydany przez EP oraz 1 przez PTU) opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu wskazanych guzów litych.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS z dnia 7 czerwca 2023 r., przeprowadzono aktualizację o następujące wytyczne kliniczne:¹:

- NCCN 2023 dla wskazania niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP);
- NCCN 2023 dla wskazania rak ślinianek;
- NCCN 2023 dla wskazania nowotwór trzustki (w oparciu o dokument dla gruczolakoraka trzustki);
- ESMO 2017, ESMO 2021 (stanowiącego aktualizację dokumentu z 2017 r.) oraz ESMO 2023 dla wskazania niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP);
- EP 2022 dla wskazania guzy neuroendokryne;
- PTGO 2023 dla wskazania rak endometrium;
- PTOK 2022 dla wskazania mięsak kości;
- PTOK 2022 dla wskazania mięska tkanek miękkich;

¹ Odstąpiono od opisanego następujących wytycznych wskazanych w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS z dnia 7 czerwca 2023 r.: *PP 2019* dla wskazania nerwiak zarodkowy współczulny (NBL), ponieważ wskazany dokument dotyczy standardów dotyczących postępowania diagnostycznego w NBL u dzieci w Polsce oraz nie zawiera wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego.

- PTOK 2020 dla wskazania rak okrężnicy i zgięcia esiczo-odbytniczego;
- PTOK 2020 dla wskazania rak odbytnicy;
- PTOK 2020 dla wskazania rak kanału i brzegu odbytu.

Zestawienie odnalezionych dokumentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ²	Rok wydania	Nowotwór
ESMO	ESMO 2023 [ESMO NDRP 2023] ESMO 2021 [ESMO NDRP 2021] ESMO 2017 [ESMO NDRP 2017]	Niedrobnokomórkowy nowotwór płuca
	ESMO 2021 [ESMO nowotwór piersi z przerzutami 2021]	Nowotwór piersi
	ESMO 2020 [ESMO nowotwory neuroendokrynne żołądka i jelit i trzustki 2020] ESMO 2020 [ESMO guz nadnerczy 2020]	Guzy neuroendokrynne
	ESMO 2022 [ESMO nowotwór tarczycy 2022]	Nowotwór tarczycy
	ESMO 2019 [ESMO rak jajnika 2019]	Rak jajnika
	ESMO 2022 [ESMO rak jelita grubego 2022]	Rak jelita grubego
	ESMO 2021 [ESMO mięsak kości 2021]	Mięsak kości
	ESMO 2021 [ESMO mięsak tkanek miękkich 2021]	Mięsak tkanek miękkich
	ESMO 2022 [ESMO GIST 2022]	GIST
	ESMO 2021 [ESMO rak wątrobowokomórkowy 2021]	Rak wątrobowokomórkowy
	ESMO 2020 [ESMO rak żołądka 2022]	Rak żołądka
	ESMO 2022 [ESMO rak przełyku 2022]	Rak przełyku
	ESMO 2022 [ESMO nowotwór dróg żółciowych 2022]	Nowotwór dróg żółciowych
	ESMO 2022 [ESMO rak endometrium 2022]	Rak endometrium
	ESMO 2019 [ESMO nowotwór trzustki 2019]	Nowotwór trzustki
	ESMO 2020 [ESMO kolczystokomórkowy rak głowy i szyi 2020]	Nowotwory głowy i szyi
	ESMO 2020 [ESMO rak jamy nosowo-gardłowej 2020]	

² ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej, ang. *European Society for Medical Oncology*; NCCN – Amerykańska Organizacja ds. Nowotworów ang. *The National Comprehensive Cancer Network*; GPOH – Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Niemczech, niem. *Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie*

Organizacja ²	Rok wydania	Nowotwór
	ESMO 2022 [ESMO rak jamy nosowo-gardłowej 2022]	
	ESMO 2020 [ESMO rak ślinianek 2020]	Rak ślinianek
	ESMO 2020 [ESMO rak gruczołu krokowego 2020]	Rak gruczołu krokowego
	ESMO 2013 [ESMO rak prącia 2013]	Rak prostaty
	ESMO 2021 [ESMO przerzuty do OUN 2021]	Przerzuty nowotworu do OUN
	ESMO 2014 [ESMO glejak wysokiego stopnia 2014]	Guzy OUN w populacji pediatrycznej
	ESMO 2022 [ESMO CUP 2022]	Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP)
	ESMO 2020 [ESMO czerniak z przerzutami 2020]	
	ESMO 2020 [ESMO czerniak lokoregionalny 2020]	Czerniaki
	NCCN	NCCN 2023 [NCCN NDRP 2023]
NCCN 2023 [NCCN nowotwór piersi 2023]		Nowotwór piersi
NCCN 2022 [NCCN rak jajnika 2022]		Rak jajnika
NCCN 2022 [NCCN rak endometrium 2022]		Rak endometrium
NCCN 2022 [NCCN guzy neuroendokrynne 2022]		Guzy neuroendokrynne i guzy nadnerczy
NCCN 2022 [NCCN guz nadnerczy 2022]		
NCCN 2022 [NCCN nowotwór tarczycy 2022]		Nowotwór tarczycy
NCCN 2023 [NCCN nowotwór ślinianki 2023]		Nowotwór ślinianki
NCCN 2023 [NCCN nowotwór jelita grubego 2023]		Nowotwór jelita grubego
NCCN 2022 [NCCN rak żołądka 2022]		Rak żołądka
NCCN 2022 [NCCN rak przełyku 2022]		Rak przełyku
NCCN 2023 [NCCN nowotwór wątroby i dróg żółciowych 2023]		Nowotwór dróg żółciowych Rak wątrobowokomórkowy
NCCN 2022 [NCCN mięsak tkanek miękkich 2022]		Mięsak tkanek miękkich
NCCN 2022 [NCCN GIST 2022]		Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
NCCN 2022 [NCCN mięsak kości 2022]		Mięsak kości
NCCN 2023 [NCCN gruczolakorak trzustki 2023]		Gruczolakorak trzustki
NCCN 2022 [NCCN rak głowy i szyi 2022]		
NCCN 2023 [NCCN rak głowy i szyi 2023]		Rak głowy i szyi
NCCN 2023 [NCCN rak prostaty 2023]		Rak prostaty
NCCN 2023 [NCCN rak prącia 2023]		Rak prącia

Organizacja ²	Rok wydania	Nowotwór
	NCCN 2023 [NCCN CUP 2023]	Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP)
	NCCN 2023 [NCCN czerniak 2023]	Czerniak
	NCCN 2022 [NCCN przerzuty do OUN 2022]	Przerzuty nowotworu do OUN
	NCCN 2023 [NCCN guzy OUN u dzieci 2023]	Nowotwory OUN u dzieci
GPOH	GPOH 2017 [GPOH neuroblastoma 2017]	Neuroblastoma
PQD	PQD 2023 [PQD neuroblastoma 2023]	Neuroblastoma

Wytyczne polskie

Organizacja ³	Rok wydania	Nowotwór
PTOK	PTOK 2022 [PTOK nowotwór płuca 2022]	Niedrobnokomórkowy nowotwór płuca
	PTOK 2020 [PTOK nowotwór piersi 2020]	Nowotwór piersi
	PTOK 2022 [PTOK mięsak kości 2022]	Mięsak kości
	PTOK 2022 [PTOK mięsak tkanek miękkich 2022]	Mięsak tkanek miękkich GIST
	PTOK 2015 [PTOK nowotwory układu pokarmowego 2015]	Nowotwór dróg żółciowych Nowotwór jelita grubego Nowotwór trzustki Rak wątrobowokomórkowy Rak żołądka Rak przełyku
	PTOK 2014 [PTOK nowotwory nabłonkowe głowy i szyi 2014]	Nowotwór ślinianki
	PTOK 2013 [PTOK nowotwory kobiecego układu płciowego 2013]	Rak jajnika Rak endometrium
	PTOK 2013 [PTOK nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego 2013]	Nowotwór tarczycy Guzy neuroendokrynne i guzy nadnerczy
	PTOK 2013 [PTOK neuroblastoma 2013]	Neuroblastoma
	PTOK 2013 [PTOK rak prącia 2013]	Rak prącia
	PTU 2019 [PTU rak prostaty 2019]	Rak gruczołu krokowego
	PTOK 2014 [PTOK CUP 2014]	Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP)

³ PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; PTGO – Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; EP – Endokrynologia Polska

Organizacja ³	Rok wydania	Nowotwór
	PTOK 2013 [<i>PTOK nowotwory OUN 2013</i>]	Nowotwory OUN u dzieci i przerzuty nowotworu do OUN
	PTOK 2021 [<i>PTOK czerniak 2021</i>]	Czerniaki
	PTOK 2020 [PTOK raka okrężnicy i zagięcia esiczo-odbytniczego 2020]	Rak okrężnicy i zagięcia esiczo-odbytniczego
	PTOK 2020 [PTOK rak odbytnicy 2020]	Rak odbytnicy
	PTOK 2020 [PTOK rak kanału i rak brzegu odbytu 2020]	Rak kanału i rak brzegu odbytu
PTGO	PTGO 2017 [<i>PTGO rak jajnika 2017</i>]	Rak jajnika
	PTGO 2023 [<i>PTGO rak endometrium 2023</i>]	Rak endometrium
EP	EP 2022 [<i>EP guzy neuroendokrynne 2022</i>]	Guzy neuroendokrynne

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 9.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia guzów litych wykazujących fuzję genu NTRK oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
NDRP	
PTOK	<p><u>Chemioterapia (II linia leczenia uogólnionego NDRP):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poza docetakselem i pemetrekselem, nie wykazano skuteczności innych leków cytotoksycznych (stosować je można u chorych bez zaburzeń genów EGFR, ALK i ROS1 oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej ChT, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące). <p><u>Leczenie ukierunkowane molekularnie (II linia leczenia uogólnionego NDRP):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w I linii) / ozymertynib (u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR I lub II generacji); u chorych z rearanżacją genu ALK <u>kryzotynib (jedynie po wcześniejszej ChT), alektynib, cerytynib lub brygatynib (po wcześniejszej ChT lub innym inhibitorze ALK);</u> u chorych z rearanżacją genu ROS1 <u>po wcześniejszej ChT – kryzotynib;</u> cerytynib i alektynib w przypadku niepowodzenia leczenia I linii przy użyciu kryzotynibu i ChT; u chorych z mutacją BRAF V600E z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia systemowego – dabrafenib (inhibitor kinazy BRAF) oraz trametynib (inhibitor kinazy MEK); docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem (lek antyangiogeny) u chorych z progresją po wcześniejszej wielolekowej ChT z zastosowaniem pochodnych platyny [I, A]. <p><u>Immunoterapia (II linia leczenia NDRP):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PTOK zaleca stosowanie leków anti-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) oraz anti-PD-L1 (atezolizumab) w II linii leczenia, ze względu na wykazaną większą skuteczność kliniczną w porównaniu do docetakselu. [I, A] <p><u>Inne (II linia)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RT paliatywna lub postępowanie objawowe [I, A] <p><u>Choroba przerzutowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym [III, B]; u chorych na uogólnionego NDRP z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego [I, B]; u chorych na uogólnionego NDRP z dolegliwościami związanymi z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie radioterapii paliatywnej [I, A]. <p><u>Chorzy niekwalifikujący się do resekcji</u></p>

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • jeżeli wykonanie resekcji nie jest możliwe z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego, należy rozważyć zastosowanie radykalnej RT lub RT w skojarzeniu z ChT z użyciem nowoczesnych technik planowania na podstawie PET-TK (m.in. modulacja intensywności dawki, uwzględnienie ruchomości oddechowej) w dawce 60–66 Gy (dawki frakcyjne 2,0 Gy); • u chorych z guzem obwodowym o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych wykrytych w badaniach obrazowych (PET-TK), którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego i/lub sercowo-naczyniowego, postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna RT; • u chorych z ograniczeniem wydolności oddechowo-kръżeniowej mogą być rozważane jedynie po wykluczeniu możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego oraz RT, można zastosować metody ablacyjne (np. termoablacja lub krioablacja).
ESMO	<p><u>Leczenie nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego NDRP (stadium III):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniem z wyboru jest równoczesna chemioradioterapia [I, A]. Jeśli stosowanie chemioradioterapii jest niemożliwe z jakiegokolwiek powodu, zaleca się stosowanie sekwencyjnej chemioterapii, po której następuje ostateczna radioterapia [I, A]; • w przypadku braku przeciwwskazań optymalne połączenie chemioterapii z radioterapią powinno opierać się na cisplatynie. Nie ma jednoznacznych wniosków przemawiających za stosowaniem karboplatyny w pojedynczej dawce jako środka uwrażliwiającego na promieniowanie [I, A]; • w przypadku raka niepłaskonabłonkowego zaleca się stosowanie cisplatyny + etopozyd lub cisplatyny + alkaloid Vinca (zazwyczaj: cisplatyna + winorelbina) lub cisplatyny + pemetreksed. [I, A]; • u chorych w III stopniu zaawansowania NDRP, którzy stosują chemioradioterapię zaleca się wykonanie 2-4 cykli jednoczesnej chemioterapii [I, A]. Nie ma dowodów na dalszą skuteczność chemioterapii; • w przypadku jednoczesnego stosowania chemioradioterapii zaleca się przyjmowanie 60-66 Gy⁴ w 30-33 frakcjach [I, A] codziennie przez okres maksymalnie 7 tygodni [III, B]; • „Intensyfikacja biologiczna”, taka jak przyspieszenie leczenia, nie jest standardową praktyką w jednoczesnych schematach CRT [III, B]; • W podejściach sekwencyjnych zaleca się stosowanie RT w krótkim łącznym czasie leczenia [I, A]; • leczenie durwalumabem w zakresie 1-42 dni po zakończeniu chemioradioterapii jest zalecane u chorych, u których choroba nie uległa progresji po chemioradioterapii opartej na platynie [I, A]. <p><u>Leczenie celowane zaawansowanego i przerzutowego NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • należy uzyskać odpowiedni materiał tkankowy do diagnostyki histologicznej i badań molekularnych, aby umożliwić podjęcie indywidualnych decyzji dotyczących leczenia [IV, A]. Należy określić status mutacji EGFR, przeprowadzić badanie w kierunku rearanżacji genu ALK [I, A] oraz ROS1 [II, A]. Należy przeprowadzić badanie statusu mutacji BRAF V600 oraz pod kątem rearanżacji genu NTRK [II, A]. Należy przeprowadzić badanie pod kątem mutacji omijającej w eksonie 14 genu MET, amplifikacji MET, rearanżacji RET, mutacji KRAS G12C i mutacji HER2 [II, A].

⁴ Gy to jednostka określająca ilość przeniesionej energii przez promieniowanie do każdego kilograma materii, przez którą przechodzi

Wytuczne	Rodzaj nowotworu
	<p><i>Fuzja genu NTRK:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • larotrektytib i <u>entrektytib</u> są zalecane dla chorych z NDRP i fuzją genu NTRK, którzy nie mają zadowalających opcji leczenia [III, A]; • ChT z podwójną dawką platyny z lub bez ICI jest zalecana jako terapia pierwszego rzutu u chorych z amplifikacją MET, fuzją genu NTRK, mutacją HER2 i mutacją EGFR w eksonie 20.
<p>NCCN</p>	<p>Leczenie celowane chorych z NDRP w stadium zaawansowanym lub z przerzutami</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych z obecnością mutacji genu EGFR w I linii leczenia zaleca się zastosowanie: afatynibu, erlotynibu, dakomitynibu, gefitynibu, ozymertynibu, erlotynib + ramucirumab [2A]. W kolejnej linii ozymertynib [2A], dalsza terapia: amivantamab-vmjw i mobocertinib [2A]; • u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP – erlotynib + bewacizumab [2A]; • w przypadku chorych z rearanżacją genu ALK zaleca się zastosowanie następujących leków w I linii leczenia: alektytib, brygatynib, lorlatynib, cerytynib, kryzotynib [2A]. W następnej linii leczenia NCCN zaleca stosowanie: alektynibu, brygatynibu, cerytynibu lub lorlatynibu, [2A]; • w przypadku chorych z rearanżacją genu ROS1⁵ zaleca się zastosowanie następujących leków w I linii leczenia: cerytynib, kryzotynib, <i>entrektytib</i>,. W dalszej terapii <i>entrektytib</i> i lorlatynib [2A]; • u chorych z obecnością genu BRAF V600E w I oraz następnej linii leczenia zaleca się zastosowanie: dabrafenib/trametynib, wemurafenib lub dabrafenib. W dalszej terapii dabrafenib/trametynib [2A]; • <i>u chorych z fuzją genu NTRK</i> zaleca się stosowanie larotrektynibu lub <i>entrektynibu</i> w pierwszej lub kolejnej linii leczenia [2A]; <p><u>Schematy stosowane w I linii leczenia (PD-L1 ≥50%)</u></p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab-rwlc [kategoria 1]; • (karboplatyna lub cisplatyna) + pemetreksed + pembrolizumab (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP [kategoria 1]; • karboplatyna + palitaksel lub palitaksel z albuminą + pembrolizumab (u chorych z płaskonabłonkowym NDRP) [kategoria 1]; <p>Inne rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna + palitaksel + bewacizumab +atezolizumab (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP) [kategoria 1]; • niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + (karboplatyna lub cisplatyna) (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP) [kategoria 1]; • niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna (u chorych z płaskonabłonkowym NDRP) [kategoria 1]; • cemiplimab-rwlc + paklitaksel/pemetreksed + (karboplatyna lub cisplatyna) [kategoria 1]; • tremelimumab-actl + durwalumab + karboplatyna lub cisplatyna + paklitaksel związany z albuminami/pemetreksed [kategoria 2B]; • karboplatyna + paklitaksel z albuminą + atezolizumab (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP) [2A]; <p><u>Przydatne w określonych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab + ipilimumab [kategoria 1].

⁵ W następnej linii leczenia zalecane jest stosowanie lorlatynibu [Siła dowodu: 2A] u poszczególnych chorych z przerzutami z obecnością mutacji w genie ROS1, u których nastąpiła progresja choroby pomimo leczenia kryzotynibem, cerytynibem lub entrektytibem

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<p><u>Postępowanie w przypadku fuzji genów NTRK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NCCN rekomenduje przeprowadzanie testów na obecność fuzji genów NTRK u chorych z przerzutowym NDRP, biorąc pod uwagę badania kliniczne wykazujące skuteczność larotrektylibu i <i>entrektylibu</i> w tej populacji chorych; zgodnie z najnowszymi zaleceniami NCCN rekomenduje stosowanie larotrektylibu i <i>entrektylibu</i> w leczeniu I linii chorych na przerzutowe NDRP, u których wykryto fuzję genu NTRK – opcja preferowana; w niektórych przypadkach u chorych z fuzją genu NTRK można rozważyć terapie, jakie stosuje się u chorych z przerzutowym NDRP.
PTOK	Mięsak kości
	<p><u>Postępowanie w przypadku najczęstszych złośliwych nowotworów kości u dzieci i młodzieży:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> etap I – ChT wstępna w celu ograniczenia ogniska pierwotnego nowotworu oraz zniszczenia mikroprzerzutów (4–16 tygodni w zależności od stosowanego schematu CTH oraz odpowiedzi na leczenie⁶; etap II – leczenie ogniska pierwotnego nowotworu (postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie w zależności od rodzaju nowotworu, lokalizacji ogniska oraz wieku chorego) – zasada usunięcia guza z marginesem niezmiennych tkanek oraz stosowania napromieniania w warunkach planowanej trójwymiarowo RT konformalnej (możliwość zastosowania wyższych dawek promieniowania celowanego w krótszym czasie oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań – dawka 40–65 cGy w zależności od tolerancji tkanek objętych napromienianiem oraz wieku chorego); etap III – ChT pooperacyjna w celu zwiększenia szans uzyskania wyleczenia (4-8 miesięcy w zależności od rodzaju nowotworu); w mięsaku Ewinga u dzieci i młodzieży w przypadku złej odpowiedzi na wstępną ChT lub w przypadku wyjściowo licznych ognisk przerzutowych choroby można zastosować konsolidację leczenia poprzez wysokodawkowaną ChT z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych pobranych od chorego w trakcie I etapu leczenia w przypadku progresji nowotworu konieczna jest zmiana schematu i/lub wcześniejsze leczenie ogniska pierwotnego; niektórzy chorzy na mięsaki kości w stadium uogólnienia mają szanse na wyleczenie w przypadku właściwego skojarzenia ChT z radykalnym leczeniem chirurgicznym przerzutów pod warunkiem uzyskania właściwej kontroli miejscowej nowotworu. W przypadku braku możliwości radykalnego wycięcia przy zastosowaniu metod oszczędzających kończynę konieczne jest wykonanie amputacji (powyżej stawu i dogłowo od zajętej nowotworem kości). Leczenie chirurgiczne pozostaje jedyną metodą postępowania w chrzęstniakomięsakach (wyjątek — postaci mezenchymalne i odróżnicowane); w mięsakah wrzecionowatokomórkowych (głównie kostniakomięsak i chrzęstniakomięsak) przede wszystkim stosuje się leczenie chirurgiczne w celu miejscowego opanowania choroby. Mięsaki wrzecionowatokomórkowe zwykle są odporne na napromienianie. w przypadkach mięsaka kościopochodnego, konieczne jest dołączenie uzupełniającej ChT przed i po operacji (niezależnie od lokalizacji) [I, 1], (schematy z doksorubicyną, cisplatyną, ifosfamidem i metotreksatem [I, 1]) w celu poprawy przeżycia wolnego od przerzutów w płucach i przeżycia całkowitych, w leczeniu kolejnych linii stosuje się połączenie ifosfamidu z etopozydem lub gemcytabina z docetakselem [II, A]. Chemioterapia jest stosowana pooperacyjnie w przypadku stwierdzenia ognisk odróżnicowanych o wysokim stopniu złośliwości; ze względu na chemiowrażliwość mięsaków drobnokomórkowych leczenie rozpoczyna się od ChT niezależnie od klinicznego stopnia zaawansowania (do aktywnych leków zalicza się: cyklofosfamid, ifosfamid, doksorubicynę, daktynomycynę, etopozyd i winkrystynę) [I, 1]. Dawki

⁶ schemat EURAMOS w kostniakomięsaku i Euro Ewing 2012 w mięsaku Ewinga

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<p>i schemat poszczególnych programów wielolekowych zależą od przyjętych lokalnie protokołów postępowania i pojawiającej się w trakcie leczenia toksyczności.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku możliwości radykalnej resekcji miejscowej mięsaka należy zastosować radykalną RTH, która — zamiast okaleczających operacji — jest zalecana zwłaszcza u chorych z obecnością cechy M1 [IV, 2A]; • U dzieci i młodzieży z mięsakiem Ewinga leczenie obejmuje stosowanie ChT według schematu EWING2012 a w leczeniu ogniska pierwotnego postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie. W leczeniu ogniska pierwotnego w pierwszej kolejności zaleca się postępowanie chirurgiczne. Radioterapia jest zarezerwowana dla przypadków nieoperacyjnych, po nieradykalnym wycięciu i lokalizacji osiowych. Napromienianie powinno się prowadzić w warunkach planowanej trójwymiarowo RT. Umożliwia to podanie wyższych dawek promieniowania celowanego w krótszym czasie oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań (dawka 40–60 Gy w zależności od tolerancji tkanek objętych napromienianiem oraz wieku). U chorych z zaawansowanym procesem (grupa wysokiego ryzyka) można rozważyć przeprowadzenie wysokodawkowanej ChT z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach badawczych protokołów; procedura ta poprawia wyniki leczenia u chorych z czynnikami ryzyka [II, 2B]; • leczenie nawrotów mięsaka kościopochodnego powinno polegać na kojarzeniu ChT z wycięciem przerzutów (metastazektomia). W przypadku przerzutów w płucach uzasadnione jest wycinanie mnogich przerzutów oraz wielokrotne torakotomie [III, 2A]. • U chorych niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego postępowaniem przy policzalnych przerzutach do płuc alternatywą może być stereotaktyczna radioterapia [IV, 2B]. Wybór schematu ChT drugiej linii zależy ściśle od leków zastosowanych w ramach pierwotnego leczenia — często wykorzystuje się ifosfamid, etopozyd (w niektórych ośrodkach metotreksat w wysokich dawkach z kwasem folinowym, co dotyczy szczególnie młodych chorych), ewentualnie gemcytabinę z docetakselem; • u chorych na mięsaki drobnokomórkowe z pierwotnym uogólnieniem stosuje się chemioterapię opartą na schematach identycznych do tych we wczesnym stadium (ifosfamid, doksorubicyna, etopozyd i winkrystyna). • napromienianie całej objętości płucnej, można rozważyć u chorych z przerzutami w płucach, którzy uzyskują całkowitą odpowiedź po ChT [Siła dowodu: III, 2B], w przypadku częściowej odpowiedzi wskazana jest resekcja przetrwałych zmian. • u młodzieży i dzieci z mięsakiem Ewinga z zaawansowanym procesem (grupa wysokiego ryzyka) można rozważyć przeprowadzenie wysokodawkowanej ChT z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach protokołów badawczych (poprawa wyników leczenia u chorych z czynnikami ryzyka). U dzieci w leczeniu II linii (progresja choroby, wznowa) zastosowanie mają topotekan i irynotekan i temozolamid. <p><u>Inne pierwotne nowotwory kości</u></p> <p>Chrzęstniakomięsaki</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia można zastosować paliatywną RT (zwłaszcza protonoterapię w nowotworach podstawy czaszki) [III, 2A]. <p>Struniaki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia wykazuje niewielką aktywność w leczeniu zaawansowanych/nieresekcyjnych lub przerzutowych struniaków. W takich przypadkach do rozważenia jest zastosowanie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych np. imatynibem (w monoterapii czy, w przypadku progresji, w kombinacji z inhibitorem mTOR) [V, 2B]. <p>Guz olbrzymiokomórkowy kości</p>

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> Na ogół jest leczony chirurgicznie (wyłyżeczkowanie lub resekcja <i>en bloc</i>) [IV, 2A], a w przypadkach nawrotów lub braku możliwości wycięcia dobre wyniki można uzyskać przy zastosowaniu RT; denosumab stanowi standard leczenia w przypadkach nieresekcyjnych guzów olbrzymiokomórkowych, u części chorych leczenie neoadjuwantowe denosumabem umożliwia przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego z zaoszczędzeniem kończyny [II, 2A].
ESMO	<p><u>Schemat postępowania u chorych na kostniakomięsaka (OST⁷):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku kwalifikującego się do resekcji, <u>zlokalizowanego</u> OST, o wysokim stopniu zaawansowania, stosuje się kolejno: neoadjuwantową ChT (może być pominięta), zabieg chirurgiczny, a następnie adjuwantową ChT [II, A]; w przypadku kwalifikującego się do resekcji oraz rozwijającego przerzuty w kierunku płuc OST o wysokim stopniu zaawansowania, stosuje się kolejno: neoadjuwantową ChT, zabieg chirurgiczny, adjuwantową ChT [II, A], a następnie metastazektomię [III, B]; w przypadku niekwalifikującego się do resekcji, zarówno <u>przerzutowego</u> OST, jak i guzów pierwotnych, o wysokim stopniu zaawansowania, należy zastosować ChT ± RT [III, B]; w przypadku lokalnych nawrotów choroby lub izolowanych przerzutów do płuc postępowanie w nawracającym OST stanowi przede wszystkim zabieg chirurgiczny [IV, B]; ChT II linii w przypadku nawrotowej postaci OST obejmuje ifosfamid lub cyklofosfamid (w monoterapii, bądź w skojarzeniu z etopozydem i/lub karboplatyną) [III, B], a także inne leki, w tym gemcytabina i docetaksel [IV, C]; standardowa RT, jak i radioterapia z dynamiczną modulacją dawki (IMRT, ang. <i>intensity-modulated radiation therapy</i>) powinna być rozważona, szczególnie w przypadku nieresekcyjnych guzów pierwotnych [IV, B]; u chorych niekwalifikujących się do operacji lub w przypadku małych przerzutów do płuc i kości alternatywną formę leczenia stanowi ablacja przezskórna (RFA, ang. <i>radiofrequency ablation</i>) i radioterapia stereotaktyczna [IV, B]; <p><u>Schemat postępowania u chorych na mięsaka Ewinga (ES⁸):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zarówno w przypadku zlokalizowanego, jak i przerzutowego ES stosuje się kolejno: neoadjuwantową ChT⁹ [I, A], zabieg chirurgiczny lub RT [II, A], adjuwantową ChT [I, A] a w kolejnym kroku (u wybranych chorych) standard stanowi RT całego płuca lub wysokodawkowa ChT tj. zastosowanie BuMel (busulfan i melphalan) w restrykcyjnie wybranych przypadkach chorych z niewystarczającą odpowiedzią na indukcyjną ChT i/lub objętością guza >200 ml [I, B]; do schematów ChT w chorobie nawrotowej należą leki alkilujące w połączeniu z inhibitorami topoisomerazy: irynotekan z temozolomidem, gemcytabina i docetaksel, ifosfamid w dużej dawce lub karboplatyna w skojarzeniu z etopozydem [III, B]; RT w monoterapii należy stosować, jeśli całkowite wycięcie chirurgiczne nie jest możliwe oraz w pierwotnych ogniskach, gdzie operacja doprowadzi do niedopuszczalnych powikłań [IV, A];

⁷ łac. *osteosarcoma*

⁸ ang. Ewing's sarcoma

⁹ schemat składający się z VDC/IE (winkrystyna, doksorubicyna i cyklofosfamid na przemian z ifosfamidem i etopozydem) jest obecnie preferowanym leczeniem I linii [I, B]

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • adjuwantowa RT (przedoperacyjna lub pooperacyjna) jest wskazana, gdy pierwotne zajęte tkanki nie mogą być całkowicie usunięte z odpowiednimi marginesami chirurgicznymi, w przypadku guzów o dużej objętości lub słabej odpowiedzi histologicznej [IV, B]. <p><u>Chrzęstniakomięsak (CS¹⁰):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat leczenia opiera się na klasyfikacji histologicznej oraz molekularnej, a następnie leczeniu dostosowanym do podtypu; • miejscowe mezynchomalne CS są zwykle leczone przy zastosowaniu neoadjuwantowej/adjuwantowej ChT, łączącej antracykliny i środki alkilujące [IV, C]; • neoadjuwantowa/adjuwantowa ChT może być również rozważana w przypadku zlokalizowanych chrzęstniakomięśniaków odróżnicowanych (DCS, ang. <i>chondrosarcoma dedifferentiatum</i>) [V, C]; • atypowe guzy tkanki chrzęstnej mogą być leczone przez wyłyżeczkowanie, któremu będzie towarzyszyć opcjonalnie miejscowa terapia adjuwantowa [IV, B]; • zaawansowane postaci CS, a także CS miednicy lub szkieletu osiowego powinny być usunięte chirurgicznie, z zastosowaniem szerokich marginesów [IV, B]; • RT powinna być wzięta pod uwagę w przypadku choroby nieresekcyjnej (pierwotnej lub nawrotowej), po niekompletnej operacji oraz w celu łagodzenia objawów [IV, B]; <p><u>Guz olbrzymiokomórkowy kości (GCT¹¹):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • denosumab jest standardem leczenia w nieoperacyjnym lub przerzutowym GCT [III, A]; • zastosowanie denosumabu w okresie przedoperacyjnym w przypadku GCT, który potencjalnie kwalifikuje się do resekcji jest przedmiotem dyskusji i powinno być zarezerwowane dla skomplikowanych przypadków po dyskusji zespołu multidyscyplinarnego [II, C]; • opcje leczenia GCT obejmują resekcję <i>en bloc</i> [IV, A] oraz wyłyżeczkowanie, którym może towarzyszyć opcjonalna terapia adjuwantowa [IV, C]. <p><u>Struniak:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • resekcja <i>en bloc</i> z ujemnym marginesem chirurgicznym R0 jest zalecanym sposobem leczenia pierwotnie zlokalizowanej choroby, jeśli jest to wykonalne, a następstwa tej praktyki są akceptowane przez chorego [IV, B]; • wskazania do RT obejmują chorobę, dla której nie można uzyskać resekcji zmiany R0 lub R1¹² w opinii ekspertów, a także chorych nieoperacyjnych i z upośledzeniem neurologicznym [III, B]; • w przypadku nawrotu choroby leczenie obejmuje operację i/lub RT i/lub terapie systemowe [III, B]; • w przypadku choroby skąpoprzerzutowej w wybranych przypadkach można rozważyć zabieg chirurgiczny, RFA, krioterapię lub stereotaktyczną RT. ChT nie jest zalecana [V, D]. <p><u>Wysokozaawansowane mięsaki wrzeciona/pleomorficzne kości:</u></p>

¹⁰ łac. *chondrosarcoma*

¹¹ ang. *gigant cell tumor of bone*

¹² nowotwór usunięty makroskopowo w zakresie zdrowych tkanek, ale mikroskopowo stwierdza się nacieki nowotworowy w linii cięcia chirurgicznego (dodatni margines chirurgiczny)

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> strategie leczenia są podobne do stosowanych w przypadku OST i obejmują ChT oraz całkowitą resekcję <i>en bloc</i> [IV, B]; RT można rozważyć w przypadku nieoperacyjnych zmian.
NCCN	<p>Przerzutowy chrząstniakomięsak¹³:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>choroba oligometastatyczna</u>: resekcja chirurgiczna (jeśli jest możliwa), RT w przypadku zmian nieresekcyjnych, rozważenie udziału w badaniach klinicznych [2A]; <u>choroba w stadium z rozległymi przerzutami</u>: RTH, zabieg chirurgiczny i/lub terapie ablacyjne, rozważenie udziału w badaniach klinicznych lub wdrożenie terapii ogólnoustrojowej [2A]; dla chorych z nowotworami z obecnością biomarkerów MSI-H lub dMMR – pembrolizumab¹⁴; dla chorych z guzami TMB-H (≥ 10 mutacji/megazasad)¹⁵ – pembrolizumab lub niwolumab/ipilimumab [2A]; dla chorych na chrząstniakomięsaki w stadium z rozległymi przerzutami NCCN zaleca stosowanie dasatinibu i pazopanibu [2A] (w przypadku chrząstniakomięsaka mezynchomalnego zaleca się postępowanie takie jak w mięsaku Ewinga [2B]; w przypadku zróżnicowanego kostniakomięsaka zaleca się postępowanie takie jak w kostniakomięsaku [2B]; w przypadku chrząstniakomięsków w stadiach I-III NCCN podkreśla brak schematu chemioterapii stosowanego w standardowym postępowaniu). Równocześnie w niektórych okolicznościach – w przypadku wrażliwych mutacji IDH1¹⁶ – użyteczne może być stosowanie iwosydenibu [2A]. <p>Przerzutowy mięsak Ewinga:</p> <p><u>Terapia I linii (pierwotna/ neoadjuwantowa/ adjuwantowa terapia)¹⁷</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> zalecane schematy leczenia: VDC/IE (winkrystyna, doksorubicyna i cyklofosfamid na przemian z ifosfamidem i etopozydem [kategoria 1]; pozostałe rekomendowane schematy leczenia: VAIA (winkrystyna, doksorubicyna, ifosfamid i daktynomycyna), VIDE (winkrystyna, ifosfamid, doksorubicyna i etopozyd [2A]). <p><u>Terapia pierwotna, zalecane schematy leczenia:</u></p>

¹³ Należy rozważyć kompleksowe profilowanie genomowe za pomocą zwalidowanego i/lub zatwierdzonego przez FDA testu w celu określenia możliwości terapii celowanej

¹⁴ U chorych z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami litymi o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) lub niedoborem naprawy niedopasowania (dMMR), u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu i którzy nie mają zadowalających alternatywnych opcji leczenia. Dodatkowe zalecenia dotyczące dawkowania są następujące: 200 mg i.v. w dniu 1., powtarzać co 3 tygodnie lub 400 mg i.v. dniu 1., powtarzać co 6 tygodni do progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub do 24 miesięcy w leczeniu chorych z rakiem kości MSI-H. Nie stosować w przypadku GCT.

¹⁵ Należy rozważyć kompleksowe profilowanie genomowe za pomocą zwalidowanego i/lub zatwierdzonego przez FDA testu w celu określenia możliwości terapii celowanej. TMB-H dla chorych z guzami nieoperacyjnymi lub z przerzutami, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu i którzy nie mają zadowalających alternatywnych opcji leczenia. Nie stosować w przypadku GCT

¹⁶ Testowanie mutacji IDH1 można przeprowadzić za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) lub sekwencjonowania ukierunkowanego egzonu

¹⁷ Daktynomycynę można zastąpić doksorubicyną w przypadku obaw dotyczących kardiotoxyczności

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> VDC/IE, VDC (winkrystyna, doksorubicyna i cyklofosfamid), VAIA, VIDE [2A]. <p><u>W leczeniu II linii NCCN zaleca stosowanie następujących schematów leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid/topotecan (można dodać winkrystynę), irynotekan + temozolomid ± winkrystyna [2A]; innym rekomendowanym schematem jest docetaksel i gemcytabina (można dodać winkrystynę) oraz kabozantynib [2A]; w szczególnych przypadkach rozważyć można stosowanie: ifosfamid, karboplatyny i etopozydu (można dodać winkrystynę) [2A] oraz lurbinekiny¹⁸ [2B]. <p>GCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> denosumab [2A]. <p>Struniak¹⁹:</p> <ul style="list-style-type: none"> imatynib, dasatynib, sunitynib a także w niektórych przypadkach - imatynib z cisplatyną lub sirolimusem, erlotynib, lapatynib w mięsakach EGFR-pozytywnych, sorafenib [2A]. <p>Kostniakomięsak:</p> <p><u>Terapia I linii (pierwotna/ neoadjuwantowa/ adjuwantowa terapia lub w przypadku choroby przerzutowej), preferowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cisplatyna i doksorubicyna [kategoria 1], MAP (wysokie dawki metotreksatu²⁰, cisplatyny i doksorubicyny [kategoria 1]) – MAP preferowane u chorych <40 lat w doskonałym stanie ogólnym; inne rekomendowane schematy leczenia: doksorubicyna, cisplatyna, ifosfoamid z wysokimi dawkami metotreksatu. <p><u>Terapia II linii (choroba nawrotowa/oporna na leczenie lub przerzutowa, preferowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ifosfamid (wysokie dawki) ± etopozyd [2A]; regorafenib [kategoria 1]; sorafenib [2A]; inne zalecane: kabozantynib, cyklofosfamid i topotecan, docetaksel i gemicytanina, gemcytabina [2A], sorafenib + ewerolimus [2B]; użyteczne w niektórych przypadkach: cyklofosfamid i etopozyd, ifosfamid, karboplatyna i etopozyd, wysokie dawki metotreksatu, wysokie dawki metotreksatu, etopozyd i ifosfamid; 153Sm-EDTMP w chorobie nawrotowej lub odpornej na leczenie po terapii II linii [2A].

¹⁸ Zahamowanie czynności szpiku kostnego było odwracalne a podczas leczenia lurbinekiny można rozważyć pierwotną profilaktykę G-CSF [2B]

¹⁹ Brak zalecanego schematu postępowania

²⁰ Jeśli u chorego otrzymującego duże dawki metotreksatu wystąpi opóźniona eliminacja z powodu zaburzenia czynności nerek, zdecydowanie zaleca się podawanie glukarpidazy

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
Mięsak tkanek miękkich	
PTOK	<p>Schematy leczenia u dorosłych ze względu na stopień zaawansowania mięsaka tkanek miękkich (MTM):</p> <ul style="list-style-type: none"> • I stopień: leczenie chirurgiczne; • II stopień: leczenie chirurgiczne, radioterapia; • III stopień: leczenie chirurgiczne, radioterapia, zastosowanie chemioterapii lub indywidualizacja postępowania; • IV stopień: zastosowanie leczenia chirurgicznego lub indywidualizacja postępowania, zastosowanie radioterapii lub indywidualizacja postępowania, chemioterapia²¹. <p><u>W I linii leczenia ChT stosuje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) [Siła dowodu: I, A]. <p><u>W II linii leczenia ChT stosuje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ifosfamid, dakarbazynę, gemcytabinę, docetaksel, trabektedynę, erybulinę oraz pazopanib. • nie wykazano istotnej przewagi wielolekowej CHT nad monoterapią. • podanie schematów wielolekowych (np. doksorubicyna w kombinacji z ifosfamidem lub dakarbazyną) można rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości oraz w przypadkach, w których od odpowiedzi na leczenie zależy możliwość leczenia operacyjnego przerzutów. • niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM [II, 2A] (np. taksoidy — <i>angiosarcoma</i> [III, 2A]; gemcytabina ± docetaksel — <i>leiomyosarcoma</i> [I, 2A]; trabektedyna — <i>liposarcoma</i> lub <i>leiomyosarcoma</i> [I, 2A]; ifosfamid — <i>synovial sarcoma</i>; imatynib — <i>dermatofibrosarcoma protuberans</i> [III, 2A]; sunitynib, cedyranib — <i>alveolar soft part sarcoma</i>; inhibitory mTOR — <i>PEC-oma/lymphangioleiomyomatosis</i>; kryzotynib i inne inhibitory ALK — <i>inflammatory myofibroblastic tumor</i> z obecnością rearanżacji genu ALK [III, 2A], inhibitory NTRK — <u>mięsaki z rearanżacją NTRK [III, 2A]</u>, atezolizumab — <i>alveolar soft part sarcoma</i>, sirolimus — <i>epithelioid haemangioendothelioma</i>); • po niepowodzeniu przynajmniej I linii leczenia L-mięsaków opcją terapeutyczną (potwierdzoną w 3 badaniach III fazy z losowym doborem chorych [Siła dowodu: I, 2A] oraz w badaniu II fazy) jest stosowanie trabektedyny. • w leczeniu chorych z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich (innym niż <i>liposarcoma</i>) po wcześniejszym niepowodzeniu ChT stosuje się pazopanib. • wskazuje się także na erybulinę jako terapię w grupie chorych na zaawansowane <i>liposarcoma</i> i <i>leiomyosarcoma</i> (zwłaszcza <i>liposarcoma</i>) po niepowodzeniu przynajmniej 2. linii leczenia systemowego [II, 2A]. • wstępne wyniki badania II fazy wykazują, że tazemetostat — inhibitor EZH2 w leczeniu dorosłych chorych na INI1-ujemnym <i>epithelioid sarcoma</i> stanowi obiecującą opcję terapeutyczną (lek zarejestrowany jest jedynie w Stanach Zjednoczonych) [II, C].

²¹ Leczenie należy rozpocząć od ChT, a w przypadku uzyskania odpowiedzi i przy policzalnych przerzutach (możliwych do wycięcia) zradycalizować postępowanie (radyczne wycięcie zmiany pierwotnej w skojarzeniu z ChT i miejscowe leczenie przerzutów). Obecność przerzutów w węzłach chłonnych jest istotnie niekorzystna rokowniczo - należy je traktować jako rozsiew choroby, a w planie leczenia uwzględnić okołoperacyjne CHT i RT [III, 2A]

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> leczenie systemowe chorych na MTM wiąże się z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie, których celem są specyficzne zaburzenia wewnątrzkomórkowych szlaków przemian o podstawowym znaczeniu w etiopatogenezie i progresji nowotworu. naczyniakomięsaki (zwykle o wysokim stopniu złośliwości) wykazują dużą tendencję w kierunku wznów miejscowych i charakteryzują się gorszym przebiegiem klinicznym, wymagają więc <i>a priori</i> agresywnego leczenia z zastosowaniem radioterapii ± chemioterapii (duża wrażliwość tego typu na paklitaksel) [III, 2A]; podstawą leczenia zaawansowanych mięsaków podścieliskowych macicy jest terapia hormonalna - analogi progesteronu, inhibitory aromatazy analogi LH-RH (chore przed menopauzą). Nie są wskazane terapie oparte na estrogenach, jak i tamoksyfen [IV, 2B]. Terapia zaawansowanych/przerzutowych <i>leiomyosarcoma</i> i mięsaków niezróżnicowanych jest podobna do leczenia systemowego chorych na inne MTM.
ESMO	<p><u>Schemat leczenia dla zaawansowanych/przerzutowych mięsaków tkanek miękkich kwalifikujących się do resekcji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku mięsaków z pojedynczymi przerzutami do płuc, których resekcja jest możliwa: operacja chirurgiczna [IV, B]. Opcjonalnie, w dalszym leczeniu można uwzględnić ChT, biorąc pod uwagę czynniki prognostyczne (krótki poprzedni odstęp od nawrotu i duża liczba zmian są czynnikami niekorzystnymi, zachęcającymi do wdrożenia ChT), chociaż brakuje dowodów, że wpłynie to na poprawę wyników [IV, B]; w przypadku mięsaków z synchronicznymi przerzutami do płuc, przy braku choroby pozapłucnej i możliwej resekcji: chemioterapia [III, B]. Chirurgiczne usunięcie resztkowych przerzutów do płuc może być zaproponowane po CHT, zwłaszcza w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie. W przypadku izolowanych przerzutów do płuc można rozważyć również inne leczenie miejscowe, np. stereotaktyczną radioterapię ablacyjną; w przypadku mięsaków, których resekcja nie jest możliwa i w przypadku pojawienia się przerzutów pozapłucnych: zastosowanie terapii rekomendowanej dla zaawansowanych/przerzutowych mięsaków tkanek miękkich nie kwalifikujących się do resekcji tj. ChT [I, A]. <p><u>Schemat leczenia dla zaawansowanych/przerzutowych mięsaków tkanek miękkich nie kwalifikujących się do resekcji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna [I, A]; doksorubicyna + ifosfamid [I, B]; doksorubicyna + dakarbazyna [IV, B]; po zakończeniu terapii w przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie lub w przypadku ustabilizowania choroby rekomenduje się kontynuację leczenia do momentu progresji choroby (przyjmowanie maksymalnej dawki, nieakceptowalna toksyczność); po zakończeniu terapii w przypadku braku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie stwierdzenia nieustabilizowanej choroby należy wdrożyć leczenie w zależności od typu histologicznego nowotworu, a po uzyskaniu częściowej odpowiedzi na leczenie lub w przypadku ustabilizowania choroby należy zastosować leczenie opisane w punkcie wyżej; imatynib jest standardową terapią medyczną u chorych z rzadko występującym włókniakomięsakiem guzowatym skóry (DFSP, ang. <i>dermatofibrosarcoma protuberans</i>) [III, A]; <p><u>Potencjalne opcje leczenia, wymagające dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ifosfamid (u chorych po przebytej chemioterapii i z brakiem odpowiedzi na leczenie lub stosowanie wyższej dawki leku po terapii standardową dawką) [Siła dowodu: IV, C]; trabectedyna (opcja dla II i kolejnych linii leczenia [I, B], rekomendowany w leczeniu zaawansowanych mięsaków, zwłaszcza w leczeniu LMS i <i>liposarcoma</i>); pazopanib (u chorych z zaawansowanym mięsakiem, po niepowodzeniu dotychczasowych terapii, u których zaobserwowano progresję choroby - opcja terapeutyczna dla mięsaków dotyczących wytwarzania lub odkładania tłuszczu) [Siła dowodu: I, B];

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • erybulina (udowodniona większa skuteczność w porównaniu do dakarbazyny u chorych z mięsakami tłuszczowymi i LMS [Siła dowodu: I, B], zatwierdzona w leczeniu mięsaków tłuszczowych) [Siła dowodu: II, A]; • możliwa wyższa skuteczność połączenia gemcytabiny i docetakselu w porównaniu z monoterapią gemcytabiny stosowanej w II linii leczenia [II, C]; • dakarbazyna jako II linia leczenia; • metotreksat z winorelbiną/winblastyną wykazały aktywność w zapalnym nowotworze miofibroblastycznym; • inhibitory NTRK stanowią standard leczenia wśród chorych z zaawansowaną postacią choroby, wykazującą <i>rearanżację w genie NTRK</i> [III, A]. Można je rozważyć również w okresie przedoperacyjnym, kiedy cytoredukcja może wpłynąć na poprawę zachorowalności i ogólnego funkcjonowania [III, A].
<p>NCCN</p>	<p>W leczeniu włókniakomięsaków typu niemowlęcego z fuzją genu <i>ETV6-NTRK3</i>, włókniakomięsaków typu niemowlęcego z fuzją genu <i>EML4-NTRK3</i> oraz mięśniakowłókniaków typu niemowlęcego obowiązują zalecenia jak w leczeniu mięsaków tkanek miękkich.</p> <p><u>Dla populacji chorych na mięsaki tkanek miękkich w podtypach niespecyficznych (ang. <i>non-specific subtypes</i>) w monoterapii zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gdy obecność fuzji genu NTRK <i>entrektytib</i>²² i <i>larotrektytib</i>²³ [2A]; • doksorubicynę [2A]; • ifosfamid [2A]; • epirubicynę [2A]; • gemcytabinę [2A]; • dakarbazynę [2A]; • doksorubicynę zamkniętą w liposomach [2A]; • temozolomid (rekomendowany tylko w terapii paliatywnej) [2A]; • winorelbinę (rekomendowany tylko w terapii paliatywnej) [2A]; • erybulinę (rekomendowany tylko w terapii paliatywnej) [zalecenie kategorii 1 dla tłuszczakomięsaka, 2A dla innych podtypów]; • trabektedynę (rekomendowany tylko w terapii paliatywnej) [zalecenie kategorii 1 dla tłuszczakomięsaka i mięśniakomięsaka gładkokomórkowego, 2A dla innych podtypów]; • pazopanib dla mięsaków nieadipocytarnych (rekomendowany tylko w terapii paliatywnej) [Siła dowodu: 2A]; • regorafenib (w przypadku mięsaka nieadipocytowego) [Siła dowodu: 2A]. • W przypadku niepleomorficznego mięśniakomięsaka (NPRMS, ang. <i>non-pleomorphic rhabdomyosarcoma</i>) winkrystyna + daktynomycyna + cyklofosfamid (VAC) oraz winkrystyna + daktynomycyna + ifosfamid (VAI-Europa)²⁴ są standardową chemioterapią [2A]. • schematy chemioterapii stosowane u dorosłych z RMS pochodzą najczęściej z badań przeprowadzonych z udziałem dzieci.

²² NCCN nie rekomenduje stosowanie entrektytibu u chorych niemających przerzutów w ramach terapii adiuwantowej

²³ nie zaleca się do leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego choroby bez przerzutów. Niezalecane w przypadku naczyniakomięsaka lub pleomorficznego mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego

²⁴ U chorych z chorobą średniego ryzyka należy rozważyć leczenie podtrzymujące winorelbiną i cyklofosfamidem przez 6 miesięcy

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
GIST	
PTOK	<p><u>Schemat leczenia farmakologicznego u chorych na GIST (wypunktowane w kolejności od rozpoczęcia terapii, zalecenia z każdego kolejnego punktu należy wdrożyć w przypadku progresji choroby):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • imatynib w dawce 400 mg/d (w przypadku mutacji w eksonie 9. KIT do rozważenia wcześniejsze zwiększenie dawki do 800 mg); • imatynib w dawce 800 mg/d.; • sunitynib 50 mg/d. (dawka wyjściowa; schemat 4/2 tygodnie); • postępowanie indywidualizowane (badania kliniczne, sorafenib, regorafenib; leczenie skojarzone; postępowanie zabiegowe). • Standardem leczenia chorych ze zmianami niemożliwymi do wycięcia, nawrotowymi lub przerzutami jest imatynib [Siła dowodu: I, A]. • Leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg imatynibu stosowanej doustnie jednorazowo w ciągu doby. Obecnie zaleca się zwiększanie dawki do 800 mg (2×400 mg/d.) w przypadku wystąpienia progresji choroby. W przypadkach wystąpienia toksyczności III–IV stopnia dawkę należy zmniejszyć do 600 mg (2×300 mg/d.).
ESMO	<p><u>Schemat leczenia dla chorych na GIST w stadium zaawansowanym lub z przerzutami:</u></p> <p><u>Chorzy wrażliwi na leczenie imatynibem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia leczenia dla GIST bez mutacji w genie KIT: imatynib w dawce 400 mg/dobę [I, A]; • w przypadku odpowiedzi na leczenie zaleca się kontynuację terapii imatynibem przez 6-12 miesięcy, następnie po ukończeniu leczenia i pozytywnej odpowiedzi zaleca się kontynuowanie terapii imatynibem do czasu progresji choroby [I, A], poprzedzone w zależności od przypadku operacją [III, C]; • w przypadku braku odpowiedzi na leczenie i ciągłej oraz niekontrolowanej progresji choroby zaleca się terapię stosowaną w GIST z mutacją w eksonie 9 [III, B] lub wdrożenie leczenia sunitynibem [I, A] oraz kolejno regorafenibem [I, A] i ripretynibem [I, A] w przypadku trwającego braku odpowiedzi na leczenie, a ostatecznie zaproponować włączenie do badań klinicznych; • w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, ale kontrolowanej progresji choroby zaleca się wycięcie/ablację postępującej zmiany nowotworowej [IV, C] i kontynuację terapii imatynibem do czasu progresji choroby [I, A]; • pierwsza linia leczenia dla GIST z mutacją w genie KIT eksonu 9: imatynib w dawce 800 mg/dobę [III, B]; • w przypadku odpowiedzi należy wdrożyć taki sam schemat postępowania jak w przypadku GIST bez mutacji w genie KIT; • w przypadku braku odpowiedzi należy wdrożyć terapię sunitynibem [I, A]; • po uzyskaniu częściowej odpowiedzi lub ustabilizowaniu choroby należy kontynuować leczenie sunitynibem, w innym przypadku należy rozpocząć leczenie regorafenibem [I, A]; • po uzyskaniu odpowiedzi należy kontynuować leczenie regorafenibem. Jeśli po zastosowaniu takiego leczenia nie uzyskano odpowiedzi na leczenie należy wdrożyć terapię ripretynibem [I, A]; • jeśli po zastosowaniu takiego leczenia choroba odpowiada na leczenie należy kontynuować leczenie ripretynibem, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie należy zaproponować włączenie do badań klinicznych. <p><u>Chorzy niewrażliwi na leczenie imatynibem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • standardowym leczeniem I linii u chorych z mutacją PDGFRA exon 18 D842V jest awaprytynib w dawce 300 mg/dobę [III, A]; • GIST z niedoborem dehydrogenazy bursztynianowej (SDH, ang. <i>succinate dehydrogenase</i>) są niewrażliwe na imatynib, jednakże mogą wykazywać pewną wrażliwość na sunitynib i regorafenib [III, B];

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>GIST z rearanżacją w genie NTRK jest wrażliwy na leczenie inhibitorami NTRK</i> (np. larotrektytibem i <i>entrektytibem</i>) [III, A]; • GIST z mutacją genu kodującego białko BRAF odnoszą korzyści z zastosowania inhibitorów BRAF (w tym kombinacji inhibitorów BRAF oraz MEK) [V, B]; • w przypadku pozostałych chorych należy rozważyć zastosowanie sunitynibu [I, A] lub wdrożyć leczenie wynikające z badań klinicznych; • po uzyskaniu częściowej odpowiedzi lub ustabilizowaniu choroby należy kontynuować leczenie sunitynibem, w przypadku braku odpowiedzi należy wdrożyć terapię kolejno regorafenibem [I, A] i ripretynibem [I, A], a ostatecznie wdrożyć leczenie wynikające z badań klinicznych; • RT można rozważyć jako leczenie paliatywne u wybranych chorych [V, B].
NCCN	<p><u>Leczenie chorych z GIST w stadium przerzutowym, nieresekcyjnym i nawracającym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie techniki obrazowania rozsiewu GIST i wdrożenie leczenia imatynibem [kategoria 1]²⁵ lub awapritinibem [2A]²⁶, po której NCCN zaleca ponowne obrazowanie GIST w celu oceny odpowiedzi na leczenie; • w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie lub ustabilizowania choroby należy kontynuować terapię imatynibem lub awapritinibem, a także należy przeprowadzić konsultację chirurgiczną w celu rozważenia kwalifikacji chorego do resekcji guza. Po przeprowadzeniu resekcji należy zastosować leczenie ogólnoustrojowe. Jeśli przeprowadzenie resekcji nie jest możliwe NCCN zaleca kontynuację leczenia imatynibem lub awapritinibem [2A]; • w przypadku progresji choroby NCCN zaleca wdrożenie leczenia w zależności od poziomu progresji (dla chorych z ograniczoną progresją zalecane jest kontynuowanie leczenia imatynibem lub awapritinibem, dostosowanie dawek imatynibu do poziomu tolerancji chorego, zmianę leczenia i zastosowanie sunitynibu [kategoria 1] i ponowne zastosowanie techniki obrazowania rozsiewu GIS, resekcja jeśli wykonalna procedury ablacji lub embolizacji lub chemoembolizacji, paliatywna RT [2B] w przypadku zmian objawowych; • u chorych z rozległymi przerzutami należy zastosować leczenie imatynibem (w dawce uzależnionej od tolerancji chorego) lub awapritinibem lub zastosować leczenie sunitynibem, dazatynibem²⁷ [2A]; • w przypadku postępującej progresji należy wdrożyć terapię regorafenibem [kategoria 1] i ponownie zastosować technikę obrazowania rozsiewu GIST. W obu przypadkach (u chorych z ograniczoną progresją i dla chorych z rozległymi przerzutami), u których odnotowano postępowanie choroby pomimo zastosowania leczenia imatynibem/sunitynibem/regorafenibem należy rozważyć udział chorego w badaniach klinicznych, rozważyć leczenie dla chorych na mięsaki tkanek miękkich w podtypach niespecyficznych lub wdrożyć BSC; • terapia IV linii: rypretynib 150 mg na dobę [kategoria 1]; • u chorych z <u>fuzją genów NTRK: <i>entrektytib</i></u> i larotrektytib [2A]. <p><u>Dla populacji chorych na mięsaki tkanek miękkich w podtypach niespecyficznych (ang. <i>non-specific subtypes</i>) NCCN rekomenduje stosowanie następujących leków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • imatynib; • sunitynib;

²⁵ dla mutacji wrażliwych lub dla mutacji PDGFRA eksonu 18 (z wyłączeniem mutacji D842V)

²⁶ w przypadku GIST z mutacjami PDGFRA eksonu 18, które są niewrażliwe na imatynib (w tym mutacja PDGFRA D842V)

²⁷ U chorych z mutacjami PDGFRA eksonu 18, które są niewrażliwe na imatynib (w tym mutacja PDGFRA D842V)

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • regorefenib; • avapritinib. <p>Po progresji występującej po leczeniu imatynibem, sunitynibem i regorafenibem zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sorafenibu; • nilotinibu; • dasatinibu (dla chorych z mutacją genu D842V); • pazopanibu; • ewerolimusu + TKI²⁸; • avapritinibu; • kabozantynib; • rypretynib oraz zwiększenie dawki rypretynibu do 150 mg BID (w przypadku wcześniejszego leczenia rypretynibem w dawce 150 mg na dobę).
Nowotwór piersi	
PTOK	<p>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV) (rak piersi ER i/lub PgR–dodatni, HER2–ujemny):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w I linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2–raka piersi można zastosować tamoksyfen [I, B], a u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy fulwestrant [I, B], IA (anastrozol i letrozol) [I, B] lub skojarzenie IA lub fluwestrantu z inhibitorem CDK4/6 [I, A]; • u chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej hormonoterapii tamoksyfenem lub w czasie 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zastosować fulwestrant [I, B] lub IA [II, B] w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 [I, A]; • u chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować tamoksyfen [III, C], skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 [I, B] lub eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo–treoninowej mTOR – ewerolimusem [I, B] lub alpelisib z fulwestrantem [I, B]; • w kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen lub fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny [II, B]. <p>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień zaawansowania IV) (rak piersi HER2–dodatni):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w I linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu [I, A]; • w przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anty–HER2 w kolejnych liniach leczenia [II, B]; • w II i kolejnych liniach leczenia najskuteczniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym – emtansyną (T–DM1) [I, A]; • w dalszych liniach leczenia można rozważyć stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną [I, B] lub trastuzumabem [I, B], trastuzumabu z kapecytabiną i tukatynibem [I, B] lub trastuzumab derukstekan [II, B];

²⁸ Należy rozważyć wdrożenie leczenia TKI w skojarzeniu z ewerolimusem włączając imatynib, sunitynib lub regorafenib

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> z uwagi na ryzyko powikłań sercowo–naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami [II, B]; w trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca [III, A]; u chorych z cechą HR+/HER2+ po zakończeniu ChT skojarzonej z leczeniem anty-HER2 należy kontynuować leczenie anty-HER2 w skojarzeniu z HT [III, B]. <p>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień zaawansowania IV) (rak piersi ER/PgR–ujemny lub ER/PgR–dodatni i oporny na hormonoterapię, HER2–ujemny):</p> <ul style="list-style-type: none"> u większości chorych otrzymujących ChT preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków [I, A]; zastosowanie wielolekowej ChT jest uzasadnione jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji [III, B]; u chorych, które otrzymały antracykliny lub taksoidy w ramach uzupełniającej ChT, można rozważyć zastosowanie kapecytabiny, winorelbiny lub erybuliny. Antracykliny lub taksoidy można zastosować ponownie, jeżeli od zakończenia ich podawania minęło co najmniej 12 miesięcy i - w przypadku antracyklin - nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa [III, B]; w kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną CHT niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, <u>kapecytabiny lub winorelbiny</u> [II, B]. <p>Chorzy na trójjemnego raka lub raka o podłożu mutacji BRCA1/2:</p> <ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia należy rozważyć zastosowanie pochodnych platyny [II, B]. <p>Chorzy na trójjemnego raka z ekspresją PD-L1:</p> <ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia zaleca się zastosowanie skojarzenia nab-paklitakselu i atezolizumabu [I, B]. <p><u>Chorzy na raka HER2- na podłożu mutacji BRCA1/2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w I. i kolejnych liniach leczenia można zastosować inhibitory PARP [I, B], <p>Zaawansowany rak piersi z cechą ER+/HER2+ (z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięsaszowych oraz bez masywnego/objawowego zajęcia narządów mięsaszowych):</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorazowe leczenie systemowe: chemioterapia + trastuzumab + pertuzumab; leki hormonalne i ukierunkowane molekularnie w zaawansowanym hormonozależnym raku piersi: <ul style="list-style-type: none"> tamoksyfen; anastrozol (u chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z trastuzumabem, a u chorych przed menopauzą z analogu GnRH²⁹); letrozol (u chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z lapatynibem, a u chorych przed menopauzą z analogiem GnRH); eksemestan (u chorych z opornością na niesteroidowy inhibitor aromatazy, a u chorych przed menopauzą z analogiem GnRH); gosorelina; fulwestrant (u chorych przed menopauzą z analogiem GnRH);

²⁹ Analog gonadoliberyny

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> oetan megastrołu; leczenie skojarzone: palbocyklib/rybocyklib/abemacyklib + letrozol/anastrozol/fulwestrant (u chorych przed menopauzą z analogiem GnRH), eksemestan + ewerolimus (u chorych przed menopauzą z analogiem GnRH), alpelisib + fulwestrant (u chorych przed menopauzą z analogiem GnRH, jeśli występuje u nich mutacja PIK3CA). <p>Zalecenia w specjalnych sytuacjach klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z przerzutami w kościach należy stosować leki modyfikujące metabolizm kostny (bisfosfoniary, denosumab) [I, A]; w przypadku mnogich przerzutów w mózgu można zastosować RT całego mózgu lub leczenie objawowe [II, B]; paliatywne leczenie chirurgiczne należy rozważyć w celu łagodzenia objawów nowotworu, jeśli nie można tego osiągnąć innymi metodami [III, B]; u mężczyzn chorych na raka piersi z ekspresją HR+ w I linii leczenia należy stosować tamoksyfen [III, A], w przypadku przeciwwskazań do stosowania tamoksyfenu lub z progresją po leczeniu tamoksyfenem – IA w skojarzeniu z analogiem GnRH lub orchidektomią [III, C].
ESMO	<p>Terapia celowana</p> <ul style="list-style-type: none"> wśród chorych rozwijających przerzuty, standardowe terapie są personalizowane na podstawie biomarkerów: <ul style="list-style-type: none"> larotrektytib i <i>entrektytib</i> są zatwierdzone wśród chorych z <i>zaawansowanym rakiem piersi z obecnością fuzji NTRK</i> [I, C]; pembrolizumab jest zatwierdzony dla chorych z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi guzami litymi z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), u których nastąpiła progresja choroby lub nietolerancja wcześniejszego leczenia [I, C]. <p>Przerzutowy potrójnie negatywny rak piersi (TNBC):</p> <ul style="list-style-type: none"> status PD-L1³⁰ jest dodatni: preferowane: ChT w połączeniu z inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ICI): <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitaksemem gdy pozytywny wynik zvalidowanego testu VENTANA SP142, jeśli okres remisji wynosi ≥ 12 miesięcy [II, A]; pembrolizumab w skojarzeniu z paklitaksemem, nab-paklitaksel lub karboplatinę z gemcytabiną dla CPS ≥ 10, jeśli okres remisji wynosi ≥ 6 miesięcy [I, A]. olaparib lub talazoparib [I, A], a także ChT przy użyciu karboplatyny [II, A] preferowane, gdy obecna germinalna mutacja w genie <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> (<i>gBRCAm</i>) oraz brak ekspresji PD-L1; w przypadku braku ekspresji PD-L1 i obecności mutacji <i>gBRCA-wt</i>, preferowana opcja terapeutyczna zależy od wcześniejszej ekspozycji na leczenie, przebiegu choroby, okresu jej remisji, a także indywidualnych i uwarunkowań chorego: <ul style="list-style-type: none"> monoterapia, przy użyciu taksanu jest najczęstszą opcją terapeutyczną; antracykliny gdy brak wcześniejszej ekspozycji lub gdy możliwe jest ich ponowne zastosowanie; terapia skojarzona oparta na kombinacji taksanów i/lub antracyklin oraz bewacyzumabu (tylko w I linii) w przypadku zagrażającej niewydolności narządu.

³⁰ ligand dla receptora programowanej śmierci: PD-1

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • PARPi³¹ (olaparyb lub talazaparyb) są opcją terapeutyczną alternatywną dla ChT u chorych z przerzutowym rakiem HER2-ujemnym i wariantami patogennymi linii zarodkowej lub prawdopodobnymi mutacjami BRCA1 lub BRCA2, niezależnie od statusu HR [I, A]; • wcześniejsze leczenie antracyklinami w skojarzeniu z taksanami nie powinno być wymagane przed wdrożeniem u chorych z przerzutowym rakiem (MBC) gBRCAm leczenia PARPi; chorzy ze statusem HR+ nie muszą wykazać całkowitej oporności hormonalnej³² [I, D]; • w kolejnych liniach: sacituzumab govitecan (preferowany) [I, A] lub ChT, a następnie ChT: erybulina, kapecytabina lub winorelbina. <p>Przerzutowy rak ER+/HER2-ujemny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>I linia leczenia:</u> inhibitor CDK4/6 w połączeniu z ET [I, A]. ET w monoterapii w I linii powinna być przeznaczona dla niewielkiej grupy chorych z chorobami współistniejącymi lub PS wykluczającym zastosowanie kombinacji inhibitorów CDK4/6; <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ChT lub ET należy wybrać w oparciu o profil agresji choroby, jej rozległości i funkcji narządów oraz uwzględniać profil toksyczności; • alpelisib i fulwestrant u chorych z mutacją w PIK3CA (w eksonach 7, 9 lub 20), wcześniejszą ekspozycją na inhibitory CDK4/6 [I, B]; • ewerolimus i eksemestan są opcją terapeutyczną, ponieważ istotnie wydłużają PFS [I, B]; • monoterapia PARPi (olaparib lub talazoparib) powinna być rozważana u chorych z germinalnymi patogennymi mutacjami BRCA1/2 [I, A] oraz jako opcja u chorych z somatycznymi mutacjami lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami <i>BRCA1/2</i> lub germinalnymi mutacjami <i>PALB2</i>; • fulwestranta (+ inhibitor CDK4/6, jeśli nie był wcześniej stosowany), ewerolimus–eksemestanea [I, B] lub ewerolimus–fulwestant [II, B]; • przed przejściem do ChT preferowane są co najmniej II linii terapii opartej na ET ± terapii celowanej; • u chorych ze zbliżającą się niewydolnością narządową preferowaną opcją jest ChT. <p><u>III i kolejne linie leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kontynuacja ET z zastosowaniem środków nieotrzymywanych wcześniej dla guzów wrażliwych hormonalnie [III, B]. U chorych z guzami opornymi na ET należy rozważyć ChT [V, B]; • ChT powinna być kontynuowana do czasu progresji choroby lub nietolerowanej toksyczności (z wyjątkiem antracyklin, gdzie należy uwzględnić wysycenie lekiem) [II, B]. <ul style="list-style-type: none"> • ChT jako sekwencyjna monoterapia (m.in. antracykliny, taksany, kapecytabinę, erybulinę, winorelbinę, pochodne platyny). Wielolekowa ChT powinna być wdrażana u chorych u których konieczna jest szybka odpowiedź w związku z potencjalną niewydolnością wielonarządową [II, A]; • optymalna sekwencja leczenia ChT nie została szczegółowo określona. Należy rozważyć zastosowanie taksanów i antracyklin, szczególnie wśród chorych, którzy nie otrzymywali tych leków we wcześniejszym okresie lub jeśli ich DFI ≥12 miesięcy od zastosowania tych terapii [II, B]. Należy rozważyć zastosowanie liposomalnych antracyklin lub paklitakselu związanego z albuminą, jeśli są dostępne [II, B]. Kapecytabina, eribulina, winorelbina, platyna lub inne środki powinny być przedstawione chorym jako potencjalne opcje leczenia [I, A];

³¹ Inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy

³² brak wystarczających dowodów na określenie optymalnej sekwencji PARPi z innymi aktywnymi terapiami, takimi jak połączenia ChT-ICI w mTNBC lub ET oraz połączenia terapii celowanych w chorobie HR+ [I, A]

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab w połączeniu z taksanem lub kapecytabiną <u>jest zalecany do stosowania w I linii leczenia</u> (należy go stosować wyłącznie w określonych przypadkach w I linii leczenia), ze względu na raportowaną skuteczność w zakresie PFS oraz redukcji toksyczności w porównaniu z kombinowaną ChT, pomimo braku korzyści z jego stosowania w przypadku OS oraz QoL [I, C]. <p>Leczenie zaawansowanego raka piersi HER2+:</p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab (± pertuzumab) + terapia endokrynologiczna w HR+ raku piersi, gdy ChT jest przeciwwskazana w I linii [II, B]; • DOC (lub paklitaksel [II, A]) + trastuzumab–pertuzumab ≥6 cykli [I, A], a następnie trastuzumab–pertuzumab–ET do progresji (u chorych HR+) [I, A] lub trastuzumab–pertuzumab [I, A] do progresji (u chorych HR-) u chorych bez przeciwwskazań do ChT; • trastuzumabu i pertuzumabu do wystąpienia progresji choroby dla HR- raka piersi, gdy ChT jest przeciwwskazana [II, B]. <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab derukstekan po progresji choroby w czasie terapii taksanami i trastuzumabem, podobnie jak T-DM1 (w przypadkach, gdy T-DXd nie jest dostępny) [I, A]; oraz jeśli choroba nie rozwija przerzutów do mózgu/ przerzuty mózgowie są ustabilizowane [I, A]; • tukatynib/kapecytabina/trastuzumab lub trastuzumab derukstekan u wybranych chorych z przerzutami do mózgu, jeśli miejscowa interwencja w postaci resekcji lub RT nie jest wskazana [II, A]; • gdy wskazana interwencja lokalna: <ul style="list-style-type: none"> • 1-10 przerzutów do mózgu, korzystne czynniki prognostyczne: resekcja [II, B] następnie RT stereotaktyczna [II, B] lub RT stereotaktyczna 1-4 przerzutów do mózgu [I, A], dla 5-10 przerzutów do mózgu [II, B]; • >10 przerzutów do mózgu, niekorzystne czynniki prognostyczne: RT całego mózgu [II, B]. <p><u>III i kolejne linie leczenia:</u></p> <p>Lokalna interwencja nie jest wskazana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tukatynib/kapecytabina/trastuzumab [I, A], następnie trastuzumab derukstekan [III, A]; <p>Wskazana interwencja lokalna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-10 przerzutów do mózgu, korzystne czynniki prognostyczne: resekcja [II, B] następnie RT stereotaktyczna [II, B] lub RT stereotaktyczna 1-4 przerzutów do mózgu [I, A], dla 5-10 przerzutów do mózgu [II, B]; • >10 przerzutów do mózgu, niekorzystne czynniki prognostyczne: RT całego mózgu [II, B]. <p>Brak, nieznane lub stabilne przerzuty do mózgu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tukatynib–kapecytabina–trastuzumab [I, A] lub trastuzumab derukstekan [III, A] lub T-DM1 [I, A]; <p>Chorzy z aktywnymi przerzutami do mózgu, bez przerzutów lub ze stabilnymi przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lapatynib głównie w skojarzeniach (z kapecytabiną, trastuzumabem lub terapią endokrynologiczną) [I, C]; • neratynib [I, C] i margetuksymab [I, B] w skojarzeniu z ChT, zwłaszcza u chorych, którzy wyczerpali wszystkie standardowe opcje terapeutyczne [V, C]; • kontynuacja terapii anty-HER2 jest aktualnym standardem klinicznym dla chorych z guzami HER2-dodatnimi. Jeśli inne terapie anty-HER2 zostały wyczerpane, nie są uważane za odpowiednie lub nie są dostępne, należy rozważyć zastosowanie trastuzumabu po progresji choroby [III, A].

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie oddziałujące na aktywność osteoklastów jest wskazane u chorych z rakiem piersi z przerzutami do kości (zapobieganie złamaniom kości, bólowi kości towarzyszącym radioterapii, ucisku rdzenia kręgowego i hiperkalcemii) i obejmuje związki z rodziny bisfosfonianów: kwas zoledronowy i pamidronian oraz denosumab (ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG2), skierowane przeciwko ligandowi RANKL³³, który aktywuje osteoklasty) [kategoria 1] jako dodatek do chemioterapii lub terapii hormonalnej, jeśli obecne są przerzuty do kości, a oczekiwane przeżycie wynosi ≥ 3 miesiące. Przed rozpoczęciem tej terapii chorzy powinni przejść badanie stomatologiczne ze stomatologią zachowawczą. • Palbocyklib (wysokoselektywny inhibitor kinazy CDK4/6) w skojarzeniu z ET <u>w leczeniu kobiet z przerzutowym rakiem piersi z cechą ER+ [2A]</u>. <p>Chorzy, u których nie stwierdzono obecności receptorów hormonalnych nie zlokalizowanych w kościach lub tkankach miękkich, które mają związek z objawowymi przerzutami do narządów mięszkowych lub chore z obecnością receptorów hormonalnych będące odporne na leczenie hormonalne, powinni otrzymać chemioterapię:</p> <p><u>Zalecane są następujące opcje chemioterapii cytotoksycznej (przyjmowane w monoterapii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • antracykliny; <ul style="list-style-type: none"> • doksorubicyna; • epirubicyna; • pegylowana liposomalna doksorubicyna; • taksany; <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel; • docetaksel; • paklitaksel związany z albuminą; • anty–metabolity; <ul style="list-style-type: none"> • kapecytabina i gemcytabina; • nie–taksanowe inhibitory mikrotubul; <ul style="list-style-type: none"> • erybulina oraz winorelbina; <p><u>Zalecane opcje chemioterapii kombinowanej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FAC/CAF; • FEC; • AC; • EC; • CMF; • docetaksel; • kapecytabina; • paklitaksel;

³³ ang. *Receptor Activator for Nuclear Factor kappa B Ligand* – ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika kappa B

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab. <p>Leczenie chorych na inwazyjnego raka piersi nawracającego lub w stadium IV z ujemnym statusem HER2:</p> <p><u>Zalecane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • antracykliny (doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna); • taksany (paklitaksel); • antymetabolity (kapecytabina, gemcytabina); • inhibitory mikrotubul (winorelbina, erybulina). <p><u>Pozostałe rekomendowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosamid, docetaksel, paklitaksel związany z albuminą, epirubicyna, iksabepilion <p><u>Schematy leczenia zalecane w szczególnych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AC (doksorubicyna, cyklofosamid), • EC (epirubicyna, cyklofosamid), • CMF (cyklofosamid, metotreksat, 5-fluorouracyl); • docetaksel/kapecytabina; • GT (paklitaksel, gemcytabina); • gemcytabina/karboplatyna; • karboplatyna/paklitaksel związany z albuminą; • karboplatyna/paklitaksel. <p>Leczenie chorych na inwazyjnego raka piersi nawracającego lub w stadium IV z dodatnim statusem HER2³⁴ [2A]:</p> <p><u>Zalecane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pertuzumab + trastuzumab + docetaksel [kategoria 1] (preferowane); • pertuzumab + trastuzumab + paclitaksel (preferowane). <p><u>Pozostałe rekomendowane schematy leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • II linia: fam–trastuzumab derukstekan–nxki [kategoria 1, preferowany]; • III linia: tukatynib + trastuzumab + kapecytabina [kategoria 1, preferowana], trastuzumab emtanzyna (T–DM1); • IV i kolejna linia: <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + docetaksel lub winorelbina; • trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna; • kapecytabina + trastuzumab lub lapatynib;

³⁴ Możliwe jest stosowanie leków biopodobnych jako substytutów trastuzumabu (po wydaniu odpowiedniej decyzji przez FDA)

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + lapatynib (bez terapii cytotoksycznej); • trastuzumab + inne chemioterapeutyki; • neratynib + kapecytabina; • margetuximab-cmkb + chemioterapia (kapecytabina, erybulina, gemcytabina lub winorelbina); • u chorych z progresją choroby po leczeniu opartym na trastuzumabie bez pertuzumabu można rozważyć zastosowanie trastuzumabu z pertuzumabem i opcjonalnego połączenia ich z cytostatykiem (winorelbina lub taksan); • lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną lub trastuzumabem to opcje dla chorych z chorobą HER2-dodatnią po progresji w schemacie zawierającym trastuzumab. • nie zaleca się łączenia chemioterapii z kombinacją trastuzumabu oraz lapatynibu.
Nowotwór dróg żółciowych	
PTOK	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli w czasie laparotomii stwierdzono zmianę nieresekcyjną, należy wykonać zespolenie żółciowo-jelitowe (jeżeli jest to możliwe) w przypadku, gdy jest to niemożliwe wskazany jest przeszskórny, przezwątrobowy drenaż dróg żółciowych. • Na podstawie prospektywnego badania III fazy³⁵ w wytycznych PTOK opisano następujący schemat dawkowania gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną lub w monoterapii (gemcytabina 1000 mg/m² i.v. dzień 1. i 8., cisplatyna 25 mg/m² i.v. dzień 1. i 8., podawane co 21 dni). Na podstawie wyników tego badania CHT zawierającą GEM i cisplatynę powinno się uznać za standard postępowania u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej. • U chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny można rozważać stosowanie monoterapii GEM lub skojarzenia GEM i 5-FU. Rola innych cytostatyków, w tym oksaliplatyny, nie została dostatecznie zdefiniowana.
ESMO	<p>Schemat postępowania w przypadku lokalnie zaawansowanego oraz zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu dróg żółciowych:</p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zarówno w przypadku miejscowo zaawansowanego, jak i przerzutowego BTC pierwszą linię leczenia stanowi cisplatyna i gemcytabina z lub bez durwalumabem [I, A]; • w przypadku choroby zaawansowanej lub z przerzutami leczenie I linii powinno być poprzedzone profilowaniem molekularnym³⁶, a jeśli jest dostępne należy zaproponować leczenie w ramach badania klinicznego; • u chorych, u których istnieją obawy związane z czynnością nerek, oksaliplatyna może zastąpić cisplatynę [II, B], natomiast u chorych, których stan sprawności (PS, ang. <i>performance status</i>) wynosi 2., można rozważyć monoterapię gemcytabiną [IV, B]. <p><u>II i kolejne linie leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX stanowi standard leczenia w II linii [I, A]. Kolejno należy rozważyć 5-FU, opcjonalnie w skojarzeniu z irynotekaniem [II, C];

³⁵ przeprowadzone w grupie 410 chorych z nieoperacyjnym rakiem pęcherzyka żółciowego, rakiem dróg żółciowych lub rakiem brodawki Vatera, porównujące skuteczność trwającego 24 tygodnie (8 cykli) leczenia GEM w skojarzeniu z cisplatyną lub w monoterapii

³⁶ profilowanie molekularne powinno być przeprowadzone przed/ w trakcie terapii pierwszej linii. Panel genów powinien obejmować FGFR2, IDH1, HER2/neu i BRAF, aby sprawdzić mutacje typu „hotspot”, ale może również obejmować geny takie jak NTRK i c-MET.

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • iwosydenib jest zalecany w leczeniu chorych z mutacjami <i>IDH1</i>, u których nastąpiła progresja po zastosowaniu ≥ 1 linii leczenia systemowego [I, A]; • inhibitory FGFR tj. pemigatynib, infigratynib oraz futybatynib są zalecane w leczeniu chorych z fuzją w genie <i>FGFR2</i>, u których nastąpiła progresja po zastosowaniu ≥ 1 linii leczenia systemowego [III, A]. • pembrolizumab jest zalecany u chorych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), u których nastąpiła progresja choroby lub nietolerancja wcześniejszego leczenia [III, A]; • skojarzenie dabrafenibu z trametynibem jest zalecane w leczeniu chorych z mutacją <i>BRAF</i>, u których nastąpiła progresja po zastosowaniu ≥ 1 linii leczenia systemowego [III, A]; • u chorych z mutacjami <i>BRCA1/2</i> lub <i>PALB2</i>, odpowiadających na leczenie oparte na platynie można rozważyć leczenie inhibitorami polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP, ang. <i>poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors</i>) tj. trastuzumabem i pertuzumabem [V, B]; • <i>inhibitory NTRK są zalecane u chorych z fuzją w genie NTRK, u których nastąpiła progresja choroby lub nietolerancja wcześniejszego leczenia</i> [III, A]. <p>Nowotwór woreczka żółciowego (GBC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • adjuwantowa ChT przy użyciu kapecytabiny powinna być rozważona u chorych z GBC po resekcji [II, A]; • po zakończeniu leczenia adiuwantowego, można rozważyć u wybranych chorych RT (resekcja R1) [III, C].
NCCN	<p>Wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych (nieresekcyjny) [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie układowe; • Udział w badaniach klinicznych; • Terapia EBRT w skojarzeniu z fluoropirymidyną³⁷; • Terapia lokalno-regionalna (do rozważenia): EBRT lub terapia dotętnicza³⁸; • BSC. <p>Wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych (z przerzutami) [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie układowe (zalecana); • udział w badaniach klinicznych (zalecana); • terapia lokalno-regionalna (do rozważenia): EBRT lub terapia dotętnicza; • BSC. <p>Zewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych (nieresekcyjny) [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • drenaż dróg żółciowych, jeśli jest to wskazane (u chorych z żółtaczką przed rozpoczęciem terapii układowej);

³⁷ istnieją ograniczone dane z badań klinicznych pozwalające określić standardowy schemat leczenia lub definitywną korzyść. Zachęca się do udziału w badaniach klinicznych

³⁸ chemioterapia dotętnicza (z lub bez chemioterapii systemowej) może być stosowana w badaniu klinicznym lub w doświadczonych ośrodkach w starannie wyselekcjonowanych przypadkach

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • terapia układowa; • terapia EBRT z jednoczesną terapią fluoropirymidyną; • terapia paliatywna EBRT; • udział w badaniach klinicznych; • BSC. <p>Zewnątrztrętrowy rak dróg żółciowych (z przerzutami) [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • drenaż dróg żółciowych, jeśli jest to wskazane (u chorych z żółtaczką przed rozpoczęciem terapii układowej); • terapia układowa; • udział w badaniach klinicznych; • BSC. <p>Rak pęcherzyka żółciowego (nieresekcyjny) [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia układowa (zalecana); • udział w badaniach klinicznych (zaleczany); • paliatywna radioterapia; • BSC. <p>Rak pęcherzyka żółciowego (z przerzutami) [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia układowa (preferowana); • udział w badaniach klinicznych (preferowany); • BSC. <p>Terapia układowa w leczeniu raka dróg żółciowych [2A, chyba że wskazano inaczej]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>leczenie neoadiuwantowe</u>³⁹: 5-FU + OKS, KAP + OKS, GEM + KAP, GEM + CIS, GEM + CIS + nab-PAK [2B], GEM + OKS [2B], 5-FU, KAP lub GEM; • <u>leczenie adjuwantowe</u>⁴⁰: KAP [kategoria 1] – leczenie preferowane, 5-FU + OKS, KAP + OKS, GEM + KAP, GEM + CIS, KAP + CIS [kategoria 3], 5-FU lub GEM; • <u>leczenie stosowane z RT</u>: 5-FU lub KAP; <p>Terapia układowa w leczeniu choroby nieresekcyjnej i przerzutowej [2A, chyba że wskazano inaczej]:</p>

³⁹ decyzja o zastosowaniu leczenia neoadiuwantowego musi być podjęta indywidualnie i w ścisłej konsultacji z chirurgiem onkologiem i zespołem multidyscyplinarnym. Okres leczenia od 2 do 6 miesięcy z ponowną oceną co 2 do 3 miesięcy. Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych pozwalające określić standardowy schemat lub ostateczne korzyści płynące z leczenia. Zachęca się do udziału w badaniach klinicznych

⁴⁰ do 6 miesięcy. Korzyści w zakresie przeżycia, zwłaszcza u chorych z chorobą z przerzutami do węzłów chłonnych

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>preferowane</u>: GEM + CIS [kategoria 1], durwalumab + GEM + CIS⁴¹ [kategoria 1]; • <u>inne zalecane</u>: 5-FU + OKS, 5-FU + CIS [2B], KAP + CIS [2B], KAP + OKS, GEM + nab-PAK, GEM + KAP, GEM + OKS, GEM + CIS + nab-PAK [2B], 5-FU lub KAP lub GEM; • <u>leczenie stosowane jako następna linia leczenia w nawrocie choroby</u>⁴²: FOLFOX – preferowany schemat leczenia, FOLFIRI [2B], regorafenib [2B], liposomalny irynotekan + 5-FU + leukoworyna [2B], durwalumab + GEM + CIS [2B]. <p>Terapia celowana [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • larotrektytib i <i>entrektytib</i> (w przypadku guzów z obecnością fuzją genów <i>NTRK</i>); • pembrolizumab i dostarlimab-gxly [2B] (w przypadku guzów z obecnością biomarkerów MSI-H/dMMR); • pemigatinib (dla raka dróg żółciowych z fuzjami lub rearanżacjami <i>FGFR2</i>); • iwosidenib (dla raka dróg żółciowych z mutacją <i>IDH1</i>).
Nowotwór jelita grubego	
PTOK	<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu chorych na nowotwory jelita grubego zasadniczą rolę odgrywa leczenie chirurgiczne, także u chorych z obecnością przerzutów odległych, istotna jest chemioterapia zarówno uzupełniająca, jak i w postępowaniu paliatywnym. • Podstawowym wskazaniem do stosowania leczenia uzupełniającego jest III stopień zaawansowania nowotworu. U chorych z tej grupy zawsze stosuje się uzupełniającą CHT (wyjątek stanowi obecność schorzeń współistniejących lub oczekiwana długość życia). <p><u>Leczenie II linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab połączony z chemioterapią FOLFOX–4 u chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną i irynotekaniem (10 mg/kg wlew i.v. przez 30–90 min); • kontynuacja terapii bewacyzumabem po progresji w trakcie leczenia pierwszej linii wraz ze zmianą CHT (wpływa na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego); • aflibercept skojarzony ze schematem FOLFIRI (4 mg/kg wlew i.v. przez 1 h dzień 1. przed FOLFIRI); • stosowany jest również cetuksymab w skojarzeniu z irynotekaniem, a także panitumumab z CHT o schemacie FOLFIRI (nie ma danych wskazujących na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego). <p><u>Leczenie III linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab zastosowany w monoterapii (poprawa parametrów dotyczących przeżycia u chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną, w porównaniu z leczeniem objawowym); • panitumumab (6 mg/kg wlew i.v. przez 1 h);

⁴¹ zalecana opcja terapeutyczna również dla chorych, u których doszło do nawrotu choroby >6 miesięcy po operacji z zamiarem wyleczenia i >6 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego

⁴² wybór leczenia zależy od czynników klinicznych, w tym wcześniejszego schematu/środka leczniczego oraz stopnia dysfunkcji wątroby

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, należy wykazać prawidłowość genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS, terapia jest nieskuteczna u tych chorych) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu). Regorafenib stosowany w monoterapii 160 mg p.o. 1 × dz., dzień 1.–21. (u chorych wcześniej leczonych wszystkimi dostępnymi lekami wpływa, w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym, na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, ale wiąże się też z ryzykiem działań niepożądanych, brak refundacji w tym wskazaniu).
<p>ESMO</p>	<p>Nieresekcyjny rak jelita grubego IV stopnia</p> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych leczonych w I linii terapią opartą na oksaliplatynie: <ul style="list-style-type: none"> irynotekan (monoterapia/w skojarzeniu) [II, A] lub bewacizumab z FOLFIRI (irynotekan, z leukoworyną i 5-FU) [I, A] lub u chorych z progresją aflibercept lub ramucirumab w połączeniu z FOLFIRI mogłyby być stosowane jako alternatywa dla skojarzenia bewacizumabu z FOLFIRI [I, A]; u chorych, u których w II linii zastosowano leczenie oparte na irynotekanie: <ul style="list-style-type: none"> leczenie oparte na oksaliplatynie: FOLFOX (5-fluorouracyl i.v., leukoworyna i oksaliplatyna) lub CAPOX (kapecytabina + oksaliplatyna), jeśli nie ma przeciwwskazań [II, A]; u chorych leczonych wcześniej wyłącznie ChT opartą na irynotekanie i fluoropirymidynie: <ul style="list-style-type: none"> FOLFOX z bewacizumabem⁴³ [I, A]; u chorych z mutacją <i>RAS-wt</i> nieleczonych wcześniej przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR): <ul style="list-style-type: none"> w przypadku lewostronnych guzów jelita grubego można rozważyć ChT (FOLFIRI lub irynotekan) oraz cetuksimab lub panitumumab [II, C]; w przypadku guzów prawostronnych zalecana jest terapia z użyciem antyangiogenu w połączeniu z ChT [II, B]; antyangiogen w połączeniu z ChT, niezależnie od tego, czy leczenie I linii obejmowało bewacizumab, niezależnie od obecności mutacji w białku RAS czy pierwotnej lokalizacji guza [I, A]; mutacja V600E w genie <i>BRAF</i> raka z przerzutami, gdy wystąpiła progresja po leczeniu I linii: <ul style="list-style-type: none"> enkorafenib z cetuksimabem [I, A]; guzy z niedoborem naprawy niedopasowania (dMMR, ang. <i>deficient mismatch repair</i>) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, ang. <i>microsatellite instability high</i>), postępujących po I linii leczenia ChT: <ul style="list-style-type: none"> ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem [III, B]. <p><u>III i kolejne linie leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z mutacją <i>RAS-wt</i> i <i>BRAF-wt</i>, nieleczonych wcześniej przeciwciałami EGFR:

⁴³ bewacizumab można łączyć z fluoropirymidynem, oksaliplatyną lub irynotekaniem, w zależności od zastosowanego schematu ChT w pierwszej linii [I, A];

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> ○ cetuksimab i panitumumab, w monoterapii [I, A], ○ u chorych opornych na leczenie irynotekaniem: irynotekan z cetuksimabem [II, B]; ○ nie zaleca się dodawanie kolejnego przeciwciała anti-EGFR nie jest zalecane, jeśli chory jest oporny na jedno z już zastosowanych [I, E]; • wśród chorych z mCRC HER2+: <ul style="list-style-type: none"> ○ opcjonalnie skojarzenie trastuzumabu z lapatynibem, zwłaszcza w guzach z mutacją <i>RAS-wt</i> [III, C]; • chorzy wstępnie leczeni fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem i lekami biologicznymi (jeśli są dostępne) lub we wcześniejszych liniach, po terapii oksaliplatyną i irynotekaniem, w zależności od podejścia w danym ośrodku leczniczym: <ul style="list-style-type: none"> ○ regorafenib lub triflurydyna w skojarzeniu z tipiracylem [I, A]; • chorzy z mutacją V600E w genie <i>BRAF</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksimabem [I, A]; • w przypadku fuzji genu <i>NTRK</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ larotrektytib lub <i>entrektytib</i> [III, A].
<p>NCCN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NCCN zaleca stosowanie larotrektytibu lub <i>entrektytibu</i> jako opcję leczenia ogólnoustrojowego dla chorych na przerzutowego raka jelita grubego z <i>obecnością fuzji genu NTRK</i> [2A]. • Larotrektytib i <i>entrektytib</i> wymieniane są również jako schematy chemioterapii dla chorych na nowotwory jelita grubego w stadium zaawansowanym lub z przerzutami z obecnością fuzji genu <i>NTRK</i> w następujących schematach [2A]: <ul style="list-style-type: none"> • larotrektytib: 100 mg podawany doustnie dwa razy dziennie; • <i>entrektytib</i>: 600 mg podawany doustnie raz dziennie. <p><u>Leczenie chorych w przerzutowym, nieresekcyjnym stadium nowotworu jelita grubego [2A],</u> <u>Chorzy leczeni schematem FOLFOX/CAPEOX w czasie 12 miesięcy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • (FOLFIRI lub irynotekan) ± bewacizumab (zalecany) lub ziv-aflibercept lub ramucirumab lub • (FOLFIRI lub irynotekan) ± (cetuksymab lub panitumumab, wyłącznie u chorych z obecnością genu <i>KRAS/NRAS/BRAF WT</i>) lub • ([niwolumab ± ipilimumab] lub pembrolizumab (zalecany), wyłącznie u chorych na nowotwory z dysfunkcjami <i>MSI-H</i> lub <i>dMMR</i>) lub • enkorafenib + (cetuksymab lub panitumumab), wyłącznie u chorych z mutacją genu <i>BRAF V600E</i> lub • (trastuzumab + [pertuzumab, lapatynib lub tukatynib]) lub famtrastuzumab deruxtecana-nxki, wyłącznie u chorych z amplifikacją <i>HER2</i> oraz <i>RAS</i> i <i>BRAF WT</i>. <p><u>Chorzy leczeni schematem FOLFOX/CAPEOX >12 miesięcy [2A]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LEU/5-FU lub kapecytabiną lub u których nie stosowano wcześniej chemioterapii: należy zastosować leczenie ogólnosystemowe; • po zastosowaniu leczenia należy monitorować chorego co 2 miesiące w celu oceny czy zmiana nowotworowa kwalifikuje się do resekcji (wyłącznie w przypadkach, w których przeprowadzenie resekcji jest uzasadnione); • po przeprowadzonej resekcji należy wdrożyć u chorego terapię ogólnoustrojową ± terapię biologiczną [Siła dowodu: 2B] lub należy rozpocząć okres obserwacji; • jeśli przeprowadzenie resekcji nie jest możliwe to należy wdrożyć leczenie ogólnosystemowe oraz rozważyć leczenie miejscowe u wybranych chorych.

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
Rak okrężnicy i zgięcia esiczo-odbytniczego	
PTOK	<ul style="list-style-type: none"> • cM1 (pTNM IV) — leczenie chirurgiczne chorych na raka okrężnicy w IV stopniu zaawansowania choroby powinno być zawsze dobierane indywidualnie; • W przypadku obecności przerzutów w wątrobie należy rozważyć możliwość ich radykalnego wycięcia (R0), zwykle w sekwencji z przed- lub pooperacyjną chemioterapią [III, A]. Rzadko występują wskazania do radio(chemio)terapii pooperacyjnej. Oprócz klasycznych schematów napromieniania stosuje się radioterapię stereotaktyczną. • Ablację przerzutów w wątrobie można wykonać w przypadku braku kwalifikacji do wycięcia; • Możliwe jest leczenie złożone przerzutów w wątrobie, obejmujące anatomiczną i nieanatomiczną resekcję wątroby oraz metody ablacyjne (np. resekcja segmentu II i III oraz ablacja ogniska w segmencie VII); • W zmianach nieresekcyjnych należy rozważyć założenie stomii odbarczającej (ileostomii lub kolostomii) albo wykonanie zespolenia omijającego. <p><u>Chemioterapia uzupełniająca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I stopień zaawansowania: ze względu na bardzo dobre rokowanie leczenie uzupełniające nie powinno być stosowane, a standardem postępowania jest obserwacja [IV, E]. • II stopień zaawansowania: u większości chorych nie należy stosować leczenia uzupełniającego, a standardem pozostaje obserwacja [II, D]. Dodanie oksaliplatyny nie zwiększa istotnie skuteczności chemioterapii uzupełniającej stosowanej w II stopniu zaawansowania [II, D]. • III stopień zaawansowania: trwająca przez 6 miesięcy chemioterapia fluorouracylem z folinianem wapniowym albo kapecytabiną znamienne zmniejsza ryzyko nawrotu oraz zwiększa odsetek przeżyć ogólnych [I, A]. Dodanie oksaliplatyny do fluoropirymidyny (zwykle schemat FOLFOX lub CAPOX) powoduje istotne zwiększenie wieloletnich przeżyć ogólnych i takie leczenie powinno być standardem [I, A]. • Nie udowodniono, aby trwające 3 miesiące leczenie uzupełniające zawierające oksaliplatynę było nie gorsze niż standardowa terapia trwająca 6 miesięcy [I, D]; • U chorych innych niż pT1–3, pN1 standardem powinno być leczenie 6-miesięczne, a modyfikacje chemioterapii (w tym zmniejszenie dawki lub odstawienie oksaliplatyny) powinny być uwarunkowane jej toksycznością [I, A]. <p><u>Leczenie paliatywne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku planowania terapii dwulekowej, niezbędne jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej, stanowiącej warunek dołączenia leku biologicznego i dającej także informacje prognostyczne (niekorzystne rokowanie u chorych z mutacją V600 BRAF) [I, A]. • W chorobie uogólnionej, kiedy radykalne leczenie operacyjne nie jest możliwe, systemowa terapia wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego [I, A]. • Jeśli brak przeciwwskazań do intensywniejszego leczenia regułą stanowi stosowanie chemioterapii co najmniej dwulekowej z dodatkiem leku biologicznego [I, A]. Wybór leku dodanego do fluoropirymidyny w pierwszej linii powinien uwzględniać rodzaj przebytego leczenia uzupełniającego (preferowane zastosowanie irynotekanu u chorych leczonych uzupełniająco z użyciem oksaliplatyny) [I, B]. • Warunkiem odniesienia korzyści z podania leku anty-EGFR jest wykazanie w komórkach nowotworowych prawidłowego stanu eksonów 2.–4. genów KRAS i NRAS, czyli tzw. prawidłowego stanu genów RAS [I, A]. Istotne znaczenie ma także potwierdzenie nieobecności mutacji V600 genu BRAF [II, B]. • Schematy, zawierające kapecytabinę nie powinny być łączone z lekami anty-EGFR [II, E].

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> Intensyfikacja chemioterapii, polegająca na podaniu trzech leków, z opcjonalnym lekiem biologicznym, nie ma jednoznacznego wpływu na poprawę rokowania [II, C], wiąże się natomiast z większą toksycznością. U niektórych chorych, będących w bardzo dobrym stanie sprawności, ale zagrożonych wystąpieniem kryzy narządowej lub cechujących się niekorzystnym rokowaniem (np. mutacja BRAF V600), takie postępowanie (np. FOLFOXIRI ± bewacyzumab) może jednak stanowić preferowaną opcję [II, B]. Jeśli chemioterapia jest stosowana bez leku biologicznego, schematy z irynotekaniem albo oksaliplatyną mają podobną skuteczność [I, A], a wybór leczenia powinien być oparty o jak najmniejszą toksyczność. Leczenie pierwszej linii prowadzi się do czasu wystąpienia progresji lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności [I, A]. Schemat leczenia zależy od tego, jakie leki były wykorzystywane w terapii pierwszej linii [I, A]. Zasadą jest zmiana leku cytotoksycznego, tj. oksaliplatyny, na irynotekan albo odwrotnie i podanie go łącznie z fluoropirymidyną (jeśli w pierwszej linii podawano FOLFOX lub XELOX, to w drugiej linii podaje się FOLFIRI i na odwrót). Dla niektórych skojarzeń leków antyangiogennych z chemioterapią w badaniach III fazy wykazano wpływ na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (bewacyzumab z FOLFOX, aflibercept z FOLFIRI i ramucyrumab z FOLFIRI) [I, A]. Jeśli w pierwszej linii stosowany był bewacyzumab, kontynuacja podawania tego leku wraz ze zmianą chemioterapii także wpływa na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z wyłącznie zmianą chemioterapii [I, B]; U chorych preferujących mniej intensywne leczenie, a także będących w gorszym stanie sprawności, w podeszłym wieku lub z istotną współchorobowością stosuje się monoterapię fluoropirymidyną (fluorouracyl z kwasem folinowym, kapecytabina) [I, A]. Dodanie do fluoropirymidyny bewacyzumabu wpływa na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i czasu przeżycia ogólnego [I, B].
Rak odbytnicy	
PTOK	<p>Jeżeli tylko jest to możliwe, należy dążyć do wykonania radykalnej mikroskopowo resekcji raka odbytnicy z zachowaniem zwieraczy i odtworzeniem (jedno- bądź dwuczasowym) ciągłości przewodu pokarmowego. W przypadku całkowitego usunięcia mezorektum (TME) należy ocenić jego jakość (doszczętność) [II, B].</p> <p>Rak z zagrożonym marginesem chirurgicznym („nieresekcyjny”) MRF+ lub cT4b:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez względu na to powinno się zastosować napromienianie przedoperacyjne skojarzone z chemioterapią⁴⁴ — jednoczasowa konwencjonalnie frakcjonowana chemioradioterapia [I, A] lub 5 × 5 Gy w skojarzeniu z chemioterapią konsolidującą [I, B]; Zmniejszenie się guza po napromienianiu umożliwia jego resekcję z marginesami wolnymi od raka. Napromienianie 5 × 5 Gy z natychmiastową resekcją nie powinno być stosowane, gdyż przerwa pomiędzy napromienianiem a chirurgią jest zbyt krótka, aby guz się zmniejszył [I, A]; Chorzy z przeciwwskazaniami do chemioterapii powinni otrzymać samo napromienianie 5 × 5 Gy, z resekcją odroczoną o około 2 miesiące [III, B]. W zmianach nieresekcyjnych należy rozważyć założenie stomi odbarczającej (ileostomii lub kolostomii);

⁴⁴ Chemioradioterapia, czyli napromienianie długie dawką 50 Gy we frakcjach po 1,8 lub 2 Gy z jednoczasowym podawaniem kapecytabiny lub fluorouracylu we wlewie ciągłym lub fluorouracylu w iniekcji z folinianem wapniowym [I, A]. Schemat ten stosuje się w rakach „nieresekcyjnych”, w których zagrożony jest margines chirurgiczny, co powoduje konieczność zmniejszenia się guza przed operacją [I, A]

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> Napromienianie radykalne stosuje się u chorych w starszym wieku z obciążeniami internistycznymi, gdy istnieją przeciwwskazania do całkowitego wycięcia mezorektum [III, B]. <p>Zastosowanie chemioradioterapii pooperacyjnej trzeba rozważyć, jeżeli nie zastosowano napromieniania przedoperacyjnego, a zaawansowanie raka okazało się większe, niż wynikało to z oceny MR przed operacją (tzn. istnieje duże ryzyko nawrotu miejscowego). Chemioradioterapia pooperacyjna jest obecnie rzadko stosowana.</p> <p><u>Leczenie chorych z nawrotem miejscowym</u></p> <p><u>Radykalne leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nawet niewielki nawrót miejscowy (np. w zespoleniu jelitowym) świadczy o dużej agresywności raka i ryzyku wystąpienia kolejnego nawrotu miejscowego po resekcji, dlatego w każdym przypadku powinna zostać zastosowana radioterapia przedoperacyjna [III, B]; U chorych, którzy nie otrzymali uprzednio napromieniania na okolicę miednicy, schemat stosowanej radioterapii jest taki sam jak opisany wcześniej u chorych z rakiem pierwotnym z zagrożonym marginesem chirurgicznym. Natomiast chorym po wcześniejszym napromienianiu (po 5 × 5 Gy lub po chemioradioterapii) podaje się 30,6 Gy po 1,8 Gy na ograniczony obszar jednocześnie z chemioterapią [III, B]; W nielicznych przypadkach u chorych z niewielkim nawrotem i niezakwalifikowanych do operacji należy rozważyć zastosowanie radykalnego napromieniania (np. techniką stereotaksji) [IV, C]. <p><u>Leczenie paliatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zazwyczaj nawrotowi miejscowemu towarzyszą nasilone objawy. Nakazuje to rozważenie zastosowania paliatywnego leczenia systemowego, radioterapii i/lub wyłonienia stomii. U chorych wcześniej nienapromienianych podanie 5 × 5 Gy może zapewnić długotrwały efekt paliatywny i zapobiec konieczności wyłonienia stomii. Chorym po uprzednim napromienianiu (po 5 × 5 Gy lub po chemioradioterapii) można podać 30,6 Gy po 1,8 Gy na ograniczony obszar jednocześnie z chemioterapią [III, B]. <p><u>Leczenie chorych z synchronicznymi przerzutami odległymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W raku odbytnicy zazwyczaj konieczna jest radioterapia przedoperacyjna okolicy miednicy. Zaleca się napromienianie według schematu 5 × 5 Gy zazwyczaj jako pierwsze leczenie [II, B]. Napromienianie według schematu 5 × 5 Gy stosuje się nie tylko z intencją radykalną w guzach granicznie resekcyjnych u chorych z przerzutami resekcyjnymi lub potencjalnie resekcyjnymi, ale także z u chorych z przerzutami nieresekcyjnymi.
	Rak kanału i brzegu odbytu
PTOK	<p><u>Leczenie raka płaskonabłonkowego kanału odbytu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczeniem z wyboru raka płaskonabłonkowego kanału odbytu jest jednoczasowa chemioradioterapia (CRTH) o założeniu radykalnym, wskazana nawet w najbardziej zaawansowanych miejscowo przypadkach [II, A]. Wykazano przewagę CRTH nad samą RTH jako leczenia o lepszej skuteczności miejscowej, wydłużającego czas przeżycia wolnego od stomii, ale niewpływającego na przeżycie całkowite [I, A]; Tradycyjnym i najlepiej udokumentowanym schematem jest napromienianie dwuetapowe. Zawsze napromienia się niezajęte regionalne węzły chłonne pachwinowe i miednicy — na ten obszar w pierwszym etapie leczenia podaje się dawkę 30,6–36 Gy we frakcjach po 1,8 Gy. W drugim etapie terapii obszar napromieniany wysoką dawką zostaje ograniczony do makroskopowo stwierdzonych zmian w kanale i brzegu odbytu oraz powiększonych węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy; dawka frakcyjna może zostać zwiększona do 2 Gy. W zależności od wielkości tych

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<p>ognisk dawka całkowita napromieniania wynosi od 50 Gy do 54 Gy. U chorych z resztkowym guzem stwierdzonym na końcu leczenia można rozważyć podwyższenie dawki o 5,4–6 Gy, chociaż zasadność takiego postępowania nie została udowodniona [IV, B];</p> <ul style="list-style-type: none"> Najczęściej stosowane dawki wynoszą — w zależności od stopnia zaawansowania — 50–60 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,8 lub 2 Gy. Zastosowanie dawek napromieniania wyższych niż 60 Gy nie poprawia wyników leczenia; U chorych, u których choroby towarzyszące wykluczają stosowanie ChT, wykorzystuje się samodzielną RT. Dawki muszą zostać wówczas podwyższone o 5–10 Gy w porównaniu z dawkami podanymi powyżej. Podwyższenie całkowitej dawki napromieniania należy także rozważyć, gdy ze względu na toksyczność podano jeden zamiast dwóch kursów ChT; Stosowany schemat CTH obejmuje dwa cykle fluorouracylu we wlewie ciągłym i mitomycyny [I, A]. Rutynowy schemat ChT podawanej w trakcie napromieniania składa się z dwóch cykli fluorouracylu i mitomycyny podawanych w 1. i 5. tygodniu RT. Fluorouracyl podawany jest w 96-godzinnym dożylnym wlewie ciągłym w dawce 1 000 mg/m²/24 h. Mitomycyna podawana jest w 1. lub 2. dniu cyklu w dawce 10 mg/m² (maksymalna dawka wynosi 20 mg). Cykl powtarza się po 28 dniach. W celu zmniejszenia toksyczności możliwe jest podanie mitomycyny tylko w 1. kursie. Badania retrospektywne wykazały, że nie zmniejsza to skuteczności leczenia [III, B]; Samodzielna RTH jest stosowana u chorych, u których choroby towarzyszące wykluczają stosowanie CTH. Dawki muszą zostać wówczas podwyższone o 5–10 Gy; W niektórych ośrodkach stosuje się brachyterapię na okolicę resztkowego guza pierwotnego zamiast drugiego etapu napromieniania wiązkami zewnętrznymi [IV, C]; W przypadku choroby nawrotowej zastosowanie można znaleźć leczenie chirurgiczne, przy czym zawsze należy wykonać badania oceniające stan narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej w celu wykluczenia obecności przerzutów; Niepowodzenie po CRTH dotyczy najczęściej guza pierwotnego, w wyniku zarówno braku jego całkowitej regresji, jak i nawrotu po uprzednim uzyskaniu całkowitej regresji. W takiej sytuacji należy wykonać amputację brzuszno-krzyżową, w przypadku histologicznego potwierdzenia wznowy miejscowej [III, A]. <p><u>Leczenie chorych z przerzutami odległymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pojawienie się przerzutów odległych stanowi wskazanie do paliatywnej CTH — zazwyczaj stosuje się fluorouracyl (± folinian wapniowy) z cisplatiną albo karboplatiną z paklitakselem [II, A]. Decyzja o zastosowaniu paliatywnej CTH powinna uwzględniać wiek i stan sprawności chorego, współwystępowanie innych chorób oraz dynamikę nowotworu (między innymi czas wolny od choroby po leczeniu pierwotnym); Leczenie choroby oligometastatycznej jest indywidualizowane. Najczęściej rozważa się metastazektomię lub radioterapię stereotaktyczną — samodzielną lub w skojarzeniu z napromienianiem sąsiedniego obszaru dawką elektywną. Metodę tę stosuje się także w przypadku izolowanych nawrotów w miednicy poza obszarem napromieniania lub w obszarze napromieniania elektywnego. <p>Leczenie raka gruczołowego kanału odbytu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Standardem jest wykonanie amputacji sposobem brzuszno-krocowym, gdyż u większości chorych rak gruczołowy nie cechuje się dużą promieniowrażliwością. Rutynowo stosuje się przedoperacyjną CRTH według tych samych zasad jak u chorych na raka odbytnicy [III, B]; U chorych z guzami ≤ 4 cm bez przerzutów do węzłów chłonnych zastosowanie znajduje miejscowe wycięcie z CRTH lub zastosowanie wyłącznie wysokiej dawki CRTH [IV, C]; Chemioterapia w chorobie przerzutowej jest stosowana podobnie jak u chorych na raka jelita grubego. <p>Leczenie raka płaskonabłonkowego brzegu odbytu:</p>

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie chorych na raka brzoju odbytu o niewielkim zaawansowaniu (≤ 4 cm, bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych) polega na doszczętnym wycięciu chirurgicznym guza. Warunkiem jest możliwość uzyskania ≥ 1 cm wolnego makroskopowego marginesu chirurgicznego. Chorzy z wąskim (< 1 cm) lub dodatnim marginesem chirurgicznym w ocenie mikroskopowej wymagają poszerzenia wycięcia lub pooperacyjnej CRTH; W przypadku większego zaawansowania choroby lub gdy wycięcie miejscowe miałyby spowodować upośledzenie funkcji zwieraczy, stosuje się CRTH, tak jak u chorych na raka kanału odbytu.
Rak żołądka	
PTOK	<p><u>Leczenie chirurgiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u większości chorych (z wyjątkiem stopnia T1aN0 i \leqT1bN0–1M0) zaleca się wycięcie całkowite lub przynajmniej 2/3 żołądka (w zależności od lokalizacji guza) z limfadenektomią D2; <p><u>Chemioterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z przerzutami odległymi, w tym do pozaregionalnych węzłów chłonnych w dobrym stanie ogólnym zaleca się chemioterapię lub chirurgię paliatywną, natomiast u chorych w złym stanie ogólnym rekomenduje się wyłącznie postępowanie objawowe; chemioterapia okołoperacyjna obejmuje stosowanie schematu epirubicyna, cisplatyna i fluorouracyl lub cisplatyna i fluorouracyl – zamiast fluorouracylu można zastosować kapecytabinę; w przypadku progresji choroby w czasie chemioterapii przedoperacyjnej należy ponownie ocenić operacyjność i, o ile to tylko możliwe, wykonać zabieg operacyjny; w przypadku progresji choroby w trakcie chemioterapii przedoperacyjnej, uniemożliwiającej resekcję guza, zaleca się stosowanie chemioterapii II linii lub chemioradioterapii; w przypadkach braku możliwości wykonania resekcji raka żołądka z niedokrwistością oraz zwężenia/niedrożności w okolicy wpustu lub odźwiernika zaleca się radioterapię paliatywną. <p><u>Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu okołoperacyjnym oraz paliatywnym raka żołądka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl; epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl; epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina; epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina; irynotekan, leukoworyna, fluorouracyl; kapecytabina, cisplatyna; fluorouracyl, cisplatyna; leukoworyna, fluorouracyl; trastuzumab, cisplatyna, fluorouracyl; trastuzumab, cisplatyna, kapecytabina. <p><u>Leczenie uogólnionego raka żołądka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych na nieoperacyjnego raka żołądka zaleca się chemioterapię paliatywną;

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> schematy chemioterapii o największej skuteczności obejmują pochodne platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) stosowane w skojarzeniu z fluoropirymidyną oraz epirubicyną; u chorych w niskim stopniu sprawności, z przeciwwskazaniami do leczenia antracyklinami lub pochodnymi platyny opcją leczenia jest monoterapia fluorouracylem; u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym jako kolejne linie leczenia można zastosować monoterapię docetakselem, paklitakselem lub irynotekaniem. <p><u>Postępowanie w przypadku nawrotów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak standardowego schematu postępowania, leczenie nawrotów jest mało skuteczne i wskazania są indywidualizowane.
<p>ESMO</p>	<p>ChT I linii, terapia celowana i immunoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ChT z zastosowaniem platyny i fluoropirymidyny [I, A]. Wśród starszych chorych preferowana jest oksaliplatyna; ze względu na wyższy poziom toksyczności i niepewną korzyść w zakresie przeżywalności w stosunku do zalecanych schematów podwójnych, potrójna ChT oparta na taksanach nie jest zalecana jako podejście standardowe [I, C]; irynotekan i 5-FU można uznać za alternatywną opcję dla chorych, którzy nie tolerują związków platyny [II, B]; u chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem żołądka zalecaną opcją leczenia jest trastuzumab w połączeniu z chemioterapią na bazie platyny i fluoropirymidyny [I, A]; niwolumab i ChT są zalecane w zaawansowanym, nieleczonym raku żołądka, gdzie wskaźnik CPS ekspresji białka dla receptora PD-L1 wynosi ≥ 5 [I, A]. pembrolizumab jest zatwierdzony dla chorych z gruczolakorakiem przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego, wśród których wskaźnik CPS ekspresji białka dla receptora PD-L1 wynosi ≥ 10 [II, C]. <p>II i kolejne linie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak przeciwwskazań do ChT i lub leczenia antyangiogenego: <ul style="list-style-type: none"> ramucirumab z paklitakselem [I, A]; przeciwwskazania do ChT: <ul style="list-style-type: none"> monoterapia ramucirumabem [I, B] w przypadku braku dostępności ramucirumabu zaleca się monoterapię paklitakselem, docetakselem lub irynotekaniem [I, A] lub FOLFIRI [II, B]; przeciwwskazania do leczenia antyangiogenego: <ul style="list-style-type: none"> taksany lub irynotekan [I, A]; rak MSI-H/dMMR: <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab w monoterapii [II, A]; III linia: ChT: triflurydyna z tipiracylem (gdy możliwa terapia doustna) [I, A], taksan lub irynotekan (gdy preferowane leczenie i.v.) [II, B]; nie zaleca się leczenia trastuzumabem po terapii pierwszej linii w HER2+ zaawansowanym raku żołądka [I, D], ale można rozważyć zastosowanie T-DXd [II, B]. <p>Leczenie chirurgiczne w przypadku przerzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> gastrektomia nie jest zalecana w przerzutowym raku żołądka, o ile nie jest konieczna dla złagodzenia objawów [I, D];

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> resekcja zmian przerzutowych może być rozważana jako indywidualne podejście w wysoce wyselekcjonowanych przypadkach np. choroby oligometastatycznej i odpowiedzią na ChT [V, C].
NCCN	<p><u>Rak żołądka nieresekcyjny, lokalnie zaawansowany, nawrotowy lub z przerzutami [2A]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym ≤ 2 oraz stanem wg Karnofsky'ego wynoszącym $\geq 60\%$: <ul style="list-style-type: none"> chemioradioterapia (w przypadku raka lokalnie nieresekcyjnego i nie stosowana wcześniej); BSC; terapia systemowa; chorzy ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym ≤ 2 oraz stanem wg Karnofsky'ego wynoszącym $\geq 60\%$: <ul style="list-style-type: none"> BSC. <p><u>Terapia systemowa [2A, chyba że wskazano inaczej]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku guza niepodlegającego resekcji⁴⁵, obejmuje chemioterapię fluorouracylem i oksaliplatyną lub fluorouracylem i cisplatyną (opcje preferowane), pozostałe zalecenia obejmują fluorouracyl lub kapecytabinę w skojarzeniu z paklitakselem [kategoria 2B]; w przypadku raka żołądka nieresekcyjnego, lokalnie zaawansowanego, nawrotowego lub z przerzutami (gdzie terapia miejscowa nie jest wskazana) <ul style="list-style-type: none"> jako II linię leczenia zaleca się: ramucyrumab + paklitaksel [kategoria 1], fam-trastuzumab deruxtecan-nxki dla gruczolakoraka z nadekspresją HER2, docetaksel [kategoria 1], paklitaksel [kategoria 1], irynotekan [kategoria 1], fluorouracyl⁴⁶ + irynotekan, jako III lub kolejną linię leczenia zaleca się triflurdynę + tripiracyl [kategoria 1]; pozostałe wskazania w II linii leczenia obejmują: <ul style="list-style-type: none"> ramucyzumab [kategoria 1]; irynotekan i cisplatynę; fluorouracyl i irynotekan + ramucyrumab⁴⁷; irynotekan i ramucyrumab; docetaksel i irynotekan [kategoria 2B]; w szczególnych przypadkach opcję terapeutyczną stanowi: <ul style="list-style-type: none"> <i>entrektytib</i> lub <i>larotrektytib</i> w przypadku guzów z fuzją genu <i>NTRK</i>; pembrolizumab⁴⁸ dla guzów MSI-H lub dMMR oraz dla guzów o wysokim poziomie TMB (≥ 10 mutacji/megazasad);

⁴⁵ Infuzyjny fluorouracyl można zastąpić kapecytabiną. Leukoworyna jest wskazana w przypadku niektórych schematów opartych na fluorouracylu. W zależności od dostępności schematy te można stosować z leukoworyną lub bez niej

⁴⁶ Leukoworyna jest wskazana w przypadku niektórych schematów opartych na fluorouracylu. W zależności od dostępności schematy te można stosować z leukoworyną lub bez niej

⁴⁷ Kapecytabiny nie można stosować zamiennie z fluorouracylem w schematach leczenia zawierających irynotekan.

⁴⁸ W przypadku braku wcześniejszej progresji nowotworu podczas leczenia inhibitorem punktu kontrolnego

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> dostarlimab-gxly⁴⁹ dla guzów MSI-H lub dMMR.
Rak przełyku	
PTOK	<p><u>Leczenie chirurgiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku guzów naciekających warstwę podśluzową i głębsze warstwy zaleca się resekcję chirurgiczną; w przypadku raków śródśluzówkowych opcją terapeutyczną jest endoskopowa resekcja śluzówki z ablacją lub leczenie operacyjne w przypadku guzów z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych zaleca się resekcję chirurgiczną. <p><u>Radioterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> radioterapia w monoterapii zalecana jest wyłącznie w leczeniu paliatywnym raka przełyku, w przypadku znacznego stopnia zaawansowania guza uniemożliwiającego leczenie chirurgiczne, nieresekcyjnej wznowy nowotworu po operacji oraz dysfagii lub bólu u chorego w zaawansowanym stadium choroby. <p><u>Chemioterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii. u chorych z rakiem gruczołowym opcją terapeutyczną jest okołooperacyjna chemioterapia zawierająca oparta na schemacie cisplatyna i fluorouracyl ± epirubicyna; chemioradioterapia neoadiuwantowa z następową ezofagektomą jest opcją terapeutyczną dla chorych na pierwotnie resekcyjnego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego, leczenie przedoperacyjne obejmuje chemioterapię opartą na karboplatynie i paklitakselu; chemioradioterapia radykalna jest leczeniem z wyboru i stanowi alternatywę dla leczenia chirurgicznego u chorych, którzy nie wyrażają zgody na operację lub nie kwalifikują się do niej z powodu współistniejących chorób; w gruczolakoraku połączenia przełykowo-żołądkowego w stadium zaawansowania miejscowego standardem postępowania jest stosowanie chemioterapii okołooperacyjnej z zastosowaniem schematu epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl lub cisplatyna i fluorouracyl – u chorych bez dysfagii fluorouracyl można zastąpić kapecytabiną; chemioterapia paliatywna oparta jest o programy 2- lub 3-lekowe zawierające pochodne platyny, fluoropiryminy ± antracyklinę lub taksoid; w raku gruczołowym połączenia przełykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2, opcją terapeutyczną I linii jest trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i fluorouracylem lub kapecytabiną; w raku gruczołowym połączenia przełykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2, opcją terapeutyczną II linii jest taksoid lub irynotekan; w raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, najczęściej stosuje się schemat cisplatyna i fluorouracyl.

⁴⁹ W przypadku braku wcześniejszej progresji nowotworu podczas leczenia inhibitorem punktu kontrolnego. Dla chorych, u których rak postępuje w trakcie lub po wcześniejszym leczeniu (które nie obejmowało inhibitora punktu kontrolnego, takiego jak PD-1i, PDL-1i lub CTLA4i) i którzy nie mają zadowalających alternatywnych opcji leczenia. Wcześniejsze zastosowanie terapii immuno-onkologicznej u tych chorych spowoduje, że nie będą oni kwalifikować się do leczenia dostarlimabem-gxly

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<p><u>Postępowanie w przypadku nawrotów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak standardowego schematu postępowania, przeważnie stosuje się chemioradioterapię (o ile nie wykorzystano jej wcześniej) lub paliatywną chemioterapię.
<p>ESMO</p>	<p>Rak przełyku w stopniu zaawansowanym lub z przerzutami</p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieleczony płaskonabłonkowy rak przełyku (SCC, ang. <i>oesophageal squamous-cell carcinoma</i>): <ul style="list-style-type: none"> • ChT z zastosowaniem platyny i fluoropirymidyny [II, A]; • skojarzenie oksaliplatyny z kapecytabiną w zmniejszonej dawce jest alternatywną opcją dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia pełną dawką ChT [I, A]; • pembrolizumab⁵⁰ w skojarzeniu z ChT [I, A]; • nowotwory wykazujące ekspresję PD-L1: <ul style="list-style-type: none"> • ≥1%: niwolumab w skojarzeniu z ChT [I, A], alternatywą może być skojarzenie niwolumabu oraz ipilimumabu, należy rozważyć mniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie radiologiczne oraz zwiększone ryzyko wczesnej progresji i zgonu u chorych leczonych bez ChT [I, B]; • ≥10: pembrolizumab w skojarzeniu z ChT [I, A]; • brak/niska ekspresja: platyna-fluoropirymidyna [II, A], następnie nivolumab [I, A]. <p>II i kolejne linie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab w przypadku SCC przełyku leczonego wcześniej skojarzeniem platyny z fluoropirymidynami [I, A]; • pembrolizumab (jeśli zatwierdzony) u chorych z wcześniej leczonym SCC, którzy w I linii nie byli leczeni inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych ICI i których CPS wynosi ≥10 [I, A]; • ChT, z wykorzystaniem taksanu lub irynotekanu można rozważyć u chorych, którzy byli wcześniej leczeni skojarzeniem platyny z fluoropirymidyną i/lub niwolumabem lub pembrolizumabem [II, B].
<p>NCCN</p>	<p><u>Rak przełyku nieresekcyjny, lokalnie zaawansowany, nawrotowy lub z przerzutami</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym ≤2 oraz stanem wg Karnofsky'ego wynoszącym ≥60%: terapia paliatywna/BSC i/lub terapia systemowa (dalsze leczenie >II linii terapii powinno być uzależnione od stanu sprawności i dostępności badań klinicznych) [2A]; • chorzy ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym ≥3 oraz stanem wg Karnofsky'ego wynoszącym <60%: terapia paliatywna/BSC [2A]. <p>Terapia systemowa [2A, chyba że wskazano inaczej]:</p>

⁵⁰ Największą korzyść obserwuje się u chorych, u których wskaźnik CPS, który określa ekspresję białka dla receptora programowanej śmierci (PD-L1, ang. *Programed Death-Ligand 1*) wynosi ≥10

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • II linia (preferowane): niwolumab⁵¹ [kategoria 1], pembrolizumab⁵², ramucyrumab i paklitaksel na gruczolakoraka [kategoria 1 dla gruczolakoraka EGJ; kategoria 2A dla gruczolakoraka przelyku], fam-trastuzumab deruxtecan-nxki dla gruczolakoraka z nadekspresją HER2, docetaksel [kategoria 1], paklitaksel [kategoria 1], irynotekan [kategoria 1], fluorouracyl i irynotekan; • II linia (inne zalecane): ramucyrumab dla gruczolakoraka [kategoria 1 dla gruczolakoraka EGJ; kategoria 2A dla gruczolakoraka przelyku], irynotekan i cisplatyna, fluorouracyl i irynotekan + ramucyrumab dla gruczolakoraka, irynotekan i ramucyrumab dla gruczolakoraka, docetaksel i irynotekan [2B]; • III lub kolejna linia: triflurydyna i tipiracyl w gruczolakoraku EGJ [kategoria 1]; • w szczególnych przypadkach opcję terapeutyczną stanowi: <ul style="list-style-type: none"> • <i>entrektytib</i> lub <i>larotrektytib</i> w przypadku guzów z fuzją genu <i>NTRK</i>; • pembrolizumab⁵³ w przypadku guzów MSI-H lub dMMR oraz guzów o wysokim TMB (≥10 mutacji/megazasadę); • dostarlimab-gxly⁵⁴ dla guzów MSI-H lub dMMR.
Rak wątrobowokomórkowy	
PTOK	<p><u>Leczenie chirurgiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie chirurgiczne jest jedyną metodą, która może prowadzić do wyleczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego; • u chorych z przeciwwskazaniami do resekcji w celu zahamowania progresji choroby zaleca się termiczną ablację prądem wysokiej częstotliwości (RFA, ang. <i>radiofrequency ablation</i>) i chemoembolizację tętniczą (TACE, ang. <i>transarterial chemoembolization</i>); • radykalną metodę leczenia u chorych na raka wątrobowokomórkowego stanowi przeszczepienie wątroby <p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego lub z progresją po leczeniu miejscowym opcją terapeutyczną jest leczenie systemowe, jednak chemioterapia nie jest zalecana ze względu na ograniczoną skuteczność; • jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia, jest sorafenib, przy czym leczenie uzupełniające sorafenibem jest nieskuteczne; • brak standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotów.

⁵¹ Dla raka płaskonabłonkowego przelyku: w przypadku braku wcześniejszej progresji nowotworu podczas leczenia inhibitorem punktu kontrolnego

⁵² w przypadku braku wcześniejszej progresji nowotworu podczas leczenia inhibitorem punktu kontrolnego. Dla raka płaskonabłonkowego przelyku z poziomami ekspresji PD L1 według CPS ≥10 [kategoria 1]

⁵³ W przypadku braku wcześniejszej progresji nowotworu podczas leczenia inhibitorem punktu kontrolnego

⁵⁴ W przypadku braku wcześniejszej progresji nowotworu podczas leczenia inhibitorem punktu kontrolnego. Dla chorych, u których rak postępuje w trakcie lub po wcześniejszym leczeniu (które nie obejmowało inhibitora punktu kontrolnego, takiego jak PD-1i, PDL-1i lub CTLA4i) i którzy nie mają zadowalających alternatywnych opcji leczenia. Wcześniejsze zastosowanie terapii immuno-onkologicznej u tych chorych spowoduje, że nie będą oni kwalifikować się do leczenia dostarlimabem-gxly

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
ESMO	<p>Rak wątrobowokomórkowy (HCC) w stopniu zaawansowanym:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie wykazano korzyści klinicznych chemioterapii, dlatego nie jest zalecana jako standard leczenia [II, C]; <p><u>Zajęcie żyły wrotnej, rozprzestrzenianie się pozawątrobowe, zachowana sprawność wątroby, ECOG 0-2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> I linia: atezolizumab + bewacyzumab [I, A], opcjonalnie: sorafenib [I, A], lenwatynib [I, A]; II linia: <ul style="list-style-type: none"> po sorafenibie: kabozantynib [I, A], regorafenib (niezalecany u chorych nieleczonych wcześniej TKI) [I, A], ramucyrumab (zalecany tylko u chorych ze stężeniem AFP ≥ 400 ng/ml) [I, A]; po atezolizumabie + bewacyzumabie/lenwatynibie: sorafenib, lenwatynib, kabozantynib, regorafenib (niezalecany u chorych nieleczonych wcześniej TKI), ramucyrumab (zalecany tylko u chorych ze stężeniem AFP ≥ 400 ng/ml) [V, C]; <p><u>Krańcowa niewydolność wątroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> BSC [III, A].
NCCN	<p><u>Rak wątrobowokomórkowy – nieresekcyjny</u></p> <p>W przypadku braku możliwości przeszczepu wątroby, opcje terapeutyczne obejmują [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ablację; terapię przetętnicze (RFA lub TACE); radioterapię wiązkami zewnętrznymi; udział w badaniach klinicznych; BSC; terapię systemową. <p><u>Rak wątrobowokomórkowy nieoperacyjny ze względu na stan sprawności lub z chorobą miejscową, chorobami współistniejącymi lub z minimalną lub niepewną chorobą pozawątrobową [2A]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ablacja; terapię przetętnicze (RFA lub TACE); radioterapia wiązkami zewnętrznymi; udział w badaniach klinicznych; BSC; terapia systemowa. <p><u>Rak wątrobowokomórkowy z przerzutami lub z rozległym guzem [2A]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniach klinicznych; BSC; terapia systemowa.

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<p><u>Terapia systemowa [2A, chyba że wskazano inaczej]</u></p> <p>W I linii terapii preferowane opcje terapeutyczne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab + bewacyzumab (tylko klasa A Child-Pugh)⁵⁵ [kategoria 1]; • tremelimumab-actl + durwalumab [kategoria 1]; <p>inne rekomendowane terapie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sorafenib (klasa A wg Child-Pugh [kategoria 1] lub klasa B7); • lenwatynib (klasa A wg Child-Pugh – [kategoria 1]); • durwalumab • pembrolizumab [2B] • w szczególnych przypadkach: niwolumab (jeśli chorych nie kwalifikuje się do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej lub innymi lekami antyangiogennymi) (klasa A lub B wg Child-Pugh) [2B]; <p>W przypadku progresji opcje terapeutyczne w II i kolejnej linii leczenia obejmują:</p> <p>preferowane</p> <ul style="list-style-type: none"> • regorafenib (klasa A wg Child-Pugh [kategoria 1]); • kabozatynib (klasa A wg Child-Pugh [kategoria 1]); • ramucyrumab (tylko dla wartości AFP\geq400 ng/ml i klasy A wg Child-Pugh [kategoria 1]); • lenwatynib (klasa A wg Child-Pugh); • sorafenib (klasa A lub B7 wg Child-Pugh); <p>inne rekomendowane</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab + ipilimumab (klasa A wg Child-Pugh); • pembrolizumab (klasa A wg Child-Pugh [kategoria 2B]). <p>użyteczne w szczególnych przypadkach</p> <ul style="list-style-type: none"> • larotrektytib i <i>entrektynib</i> są opcjami terapeutycznymi dla chorych z rakiem wątrobowokomórkowym z dodatnim wynikiem fuzji genu <i>NTRK</i>; • niwolumab (klasa B wg Child-Pugh) [kategoria 2B]; • dostarlimab-gxly⁵⁶ dla guzów MSI-H/dMMR [kategoria 2B];

⁵⁵ Chorzy leczeni atezolizumabem + bewacyzumabem powinni zostać odpowiednio poddani ocenie endoskopowej żyłaków przełyku i leczeniu żyłaków przełyku w czasie około 6 miesięcy przed leczeniem lub zgodnie z praktyką instytucjonalną i na podstawie oceny ryzyka krwawienia.

⁵⁶ Zalecana opcja leczenia dla chorych z nawracającymi lub zaawansowanymi nowotworami MSI-H/dMMR, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po wcześniejszym leczeniu i którzy nie mają zadowalających alternatywnych opcji leczenia.

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • selperkatynib w guzach z fuzją genu RET [kategoria 2B].
Nowotwór trzustki	
PTOK	<ul style="list-style-type: none"> • W miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym raku trzustki dopuszcza się stosowanie CHT samodzielnie lub w skojarzeniu (jednoczesnym lub sekwencyjnym) z napromienianiem. • Poza leczeniem przeciwnowotworowym ważne jest postępowanie objawowe. • <u>Nie ma ustalonego standardu postępowania</u>, a zalecenia opierają się na często sprzecznych wynikach badań i ekstrapolacji obserwacji z leczenia innych nowotworów. <p><u>Leczenie raka trzustki w stadium zaawansowania miejscowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>możliwości leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki obejmują:</u> paliatywną CHT, indukcyjną CHT z następową CRTH, indukcyjną CRTH lub leczenie wyłącznie objawowe (w zależności od stanu sprawności, obecności objawów oraz potencjalnej resekcyjności guza po skutecznym leczeniu przedoperacyjnym). • <u>Leczenie indukcyjne</u> (CRTH lub CHT z następową CRTH) może zwiększyć szansę na wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego u chorych z guzami o granicznej resekcyjności, jednak szansa na przeprowadzenie doszczętnej resekcji oraz wydłużenie przeżycia jest niewielka. Stosowanie leczenia indukcyjnego u chorych z guzami potencjalnie resekcyjnymi, poza badaniami klinicznymi nie jest zalecane. • Złagodzenie objawów choroby i poprawę jakości życia można uzyskać dzięki zastosowaniu endoskopowego protezowania zwężeń dwunastnicy lub przewodu żółciowego (u niektórych chorych niekwalifikujących się do operacji). <p><u>Leczenie paliatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CHT – podstawowa metoda paliatywnego leczenia raka trzustki (do niedawna monoterapia GEM); • gdy stężenie bilirubiny przekracza 1,5 x GGN pomimo protezowania dróg żółciowych, możliwą opcją leczenia jest CHT z użyciem fluoropirymidyny z oksaliplatyną (np. FOLFOX); • u chorych w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej (PS 0 lub 1) można rozważać stosowanie CHT wielolekowej schematem FOLFIRINOX; • inny schemat wielolekowy to skojarzenie GEM z nab-paklitakselem (zastosowanie takiego skojarzenia wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji i czas całkowitego przeżycia wobec monoterapii GEM). Terapia dwulekowa wiąże się z istotnie większą częstością neutropenii, polineuropatii i zespołu zmęczenia. • Należy jednak podkreślić, że wartość CHT wielolekowej (zamiast CRTH w leczeniu wstępnym guzów granicznie resekcyjnych) nie została oceniona. • <u>Chemioterapia II linii nie może być uznana za standard</u>, nie udowodniono, że takie postępowanie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia. Jednak u wybranych chorych leczonych wcześniej GEM (bardzo dobry lub dobry stan sprawności, odpowiedź i brak toksyczności leczenia pierwszej linii) można rozważać zastosowanie skojarzenia 5-FU z oksaliplatyną. U chorych leczonych schematem FOLFIRINOX można podjąć próbę CHT GEM. • Część chorych może odnieść korzyść z zastosowania paliatywnej RTH. • W każdym przypadku należy prowadzić bardzo staranne leczenie objawowe.
ESMO	<u>Leczenie miejscowo zaawansowanego nowotworu trzustki:</u>

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>standardem postępowania</u> jest 6-miesięczne leczenie gemcytabiną [I, A]; • skuteczność stosowania chemioterapii nie została jednoznacznie potwierdzona w badaniach naukowych, uważa się ją za bardziej skuteczną w porównaniu do BSC, dalszych dowodów naukowych wymaga połączenie CHT z radioterapią, gemcytabiną, kapecytabiną; • po uzyskaniu odpowiednich dowodów naukowych należy rozważyć leczenie w schemacie gemcytabina/erlotynib kontynuowane przyjmowaniem gemcytabiny lub chemioterapii przez kolejne 2 miesiące albo należy rozważyć zastosowanie schematu FOLFIRINOX (kwas folinowy (leukoworyna)/5-FU/irynotekan/oksaliplatyna); • zalecane jest stosowanie następującego leczenia chemioradioterapeutycznego w postaci stosowania kapecytabiny i radioterapii [IV, C]. <p><u>Leczenie nowotworów w stadium zaawansowanym lub z przerzutami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych ze stanem sprawności 3/4 w skali ECOG⁵⁷, ze znacznymi powikłaniami i bardzo krótką oczekiwaną długością życia można rozważyć jedynie leczenie objawowe. Chemioterapia gemcytabiną nie może być brana pod uwagę u takich chorych; • u nielicznych chorych z dużym obciążeniem nowotworem (stan sprawności w skali ECOG równy 2) można rozważyć podanie gemcytabiny i nab-paklitakselu [II, B]; • u chorych ze stanem sprawności 2 w skali ECOG i/lub poziomem bilirubiny wyższym niż 1,5 x GGN można rozważyć zastosowanie monoterapii gemcytabiną [I, A]; • gdy stan sprawności w skali ECOG wynosi 0 lub 1, a poziom bilirubiny jest poniżej 1,5 x GGN należy wziąć pod uwagę dwa rodzaje chemioterapii skojarzonej – schemat FOLFIRINOX lub połączenie gemcytabiny i nab-paklitakselu [I, A]. <p><u>Pooperacyjne leczenie uzupełniające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat mFOLFIRINOX powinien być pierwszą opcją terapeutyczną po resekcji raka trzustki u wybranych i sprawnych chorych, ze względu na wyniki przeżycia i związany z tym profil toksyczności [I, A]; • w przypadku chorych o ograniczonej sprawności (wiek > 70 lat, stan sprawności 2 w skali ECOG lub jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania leków ze schematu FOLFIRINOX), gemcytabina (tylko u słabych chorych) lub kapecytabina mogą być alternatywą [I, B].
<p>NCCN</p>	<p><u>Choroba nieresekcyjna (wytyczne przedstawione na podstawie dokumentu dotyczącego gruczolaka trzustki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>jeśli występuje żółtaczką:</u> rozważyć drenaż dróg żółciowych lub samorozprężalne stenty metalowe ± gastrojejunostomia, jeśli istnieją wskazania kliniczne ± neuroliza splotu trzewnego, jeśli występuje ból [kategoria 2B, jeśli ból nie występuje]; <p><u>Choroba przerzutowa (wytyczne przedstawione na podstawie dokumentu dotyczącego gruczolaka trzustki) [2A]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>jeśli występuje żółtaczką:</u> umieszczenie samorozprężającego się stentu metalowego; • badanie genetyczne na odziedziczone mutacje (jeśli wcześniej nie zostało wykonane); • ocena profilu genetycznego pobranej tkanki nowotworowej (jeśli wcześniej nie została wykonana)⁵⁸;

⁵⁷ skala sprawności według Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej

⁵⁸ Rekomendowane u chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem, którzy są kandydatami do terapii przeciwnowotworowej w celu identyfikacji rzadkich mutacji. Należy rozważyć testy pod kątem: fuzji genów AKL, KRG1, NTRK, ROS1, mutacji BRAF, BRCA 1/2, HER2, KRAS, PALB2 oraz dMMR

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<p><u>Leczenie I linii dla chorych na nowotwór trzustki miejscowo zaawansowany, będących w dobrym stanie sprawności⁵⁹ [2A, chyba że wskazano inaczej]:</u> <u>Zalecane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX lub modyfikowany FOLFIRINOX; • gemcytabina + pakitaksel związany z albuminą; <p><u>W przypadku chorych z mutacją BRCA 1/2 lub PALB2 zaleca się stosowanie schematów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX lub modyfikowany FOLFIRINOX; • gemcytabina + cisplatyna; <p><u>Inne rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina; • gemcytabina + erlotynib; • gemcytabina + kapacytabina; • kapecytabina [2B]; • gemcytabina + paklitaksel związany z albuminami + cisplatyna [2B]; • fluoropirymidyna + oksaliplatyna (np. 5-FU+leukoworyna+oksaliplatyna lub CAPEOX) [2B]; • 5-FU we wlewie ciągłym [2B]; • gemcytabina podawana w stałej dawce + docetaksel + kapecytabina (schemat GTX) [2B]. <p><u>Użyteczne w pewnych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia indukcyjna z zastosowaniem dowolnego z preferowanych/innych schematów (≥4-6 cykli), a następnie chemioradioterapia lub SBRT u wybranych chorych (choroba miejscowo zaawansowana bez przerzutów układowych); • Chemioradioterapia lub SBRT (u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii indukcyjnej). <p><u>Leczenie I linii dla chorych na nowotwór trzustki w stadium przerzutowym będących w dobrym stanie sprawności⁶⁰ [2A]:</u> <u>Zalecane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX [kategoria 1] lub modyfikowany FOLFIRINOX + późniejsza chemioterapia (stan sprawności oceniony na 0-1 wg skali ECOG); • gemcytabina + pakitaksel związany z albuminą + późniejsza chemioterapia [kategoria 1]. <p><u>W przypadku chorych z mutacją BRCA 1/2 lub PALB2 zaleca się stosowanie schematów:</u></p>

⁵⁹ Dobry stan sprawności definiowany jest jako wynik 0-1 wg skali ECOG (u chorych z prawidłowo wykonanym drenażem dróg żółciowych i prawidłowo pobierających składniki odżywcze) podczas gdy umiarkowany stan sprawności jako wynik równy 2 wg skali ECOG

⁶⁰ Dobry stan sprawności definiowany jest jako wynik 0-1 wg skali ECOG (u chorych z prawidłowo wykonanym drenażem dróg żółciowych i prawidłowo pobierających składniki odżywcze) podczas gdy umiarkowany stan sprawności jako wynik równy 2 wg skali ECOG

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRINOX [kategoria 1] lub modyfikowany FOLFIRINOX + późniejsza chemioterapia (stan sprawności oceniony na 0-1 wg skali ECOG); gemcytabina + cisplatyna (≥2-6 cykli) ± późniejsza chemioterapia; <p><u>Inne rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> gemcytabina [kategoria 1]; gemcytabina + erlotynib [kategoria 1]; gemcytabina + kapacytabina [2A]; gemcytabina + paklitaksel związany z albuminami + cisplatyna [2A]; dabrafenib + trametytib (w przypadku pozytywnej mutacji BRAF V600E) [2B]; fluoropirymidyna + oksaliplatyna (np. 5-FU+leukoworyna+oksaliplatyna lub CAPEOX) [2B]; gemcytabina podawana w stałej dawce + docetaksel + kapecytabina (schemat GTX) [2B]. <p>Użyteczne w pewnych okolicznościach: pembrolizumab (jeśli MSI-H, dMMR lub TMB-H [≥10 mut/Mb]) [2A].</p> <p><u>Terapia kolejnej linii dla chorych na nawracający nowotwór trzustki miejscowo zaawansowany lub w stadium z przerzutami będących w dobrym stanie sprawności⁶¹ [2A, chyba że wskazano inaczej]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>preferowane:</u> larotrektytib i <i>entrektytib</i> (w przypadku pozytywnej fuzji genu <i>NTRK</i>), pembrolizumab (jeśli MSI-H, dMMR lub TMB-H [≥10 mut/Mb]); <u>inne rekomendowane:</u> dabrafenib + trametytib (w przypadku pozytywnej mutacji BRAF V600E), dostarlimab-gxly (w przypadku MSI-H lub dMMR), selperkatynib (w przypadku pozytywnej fuzji genu <i>RET</i>), niwolumab+ipilimumab (jeśli TMB-H [≥10 mut/Mb] [2B]); <p><u>po uprzednim przyjmowaniu terapii opartej na gemcytabinie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 5-FU + leukoworyna + liposomalny irynotekan [Siła dowodu: 1 dla choroby przerzutowej]; 5-FU + leukoworyna + irynotekan (FOLFIRI); FOLFIRINOX lub modyfikowany FOLFIRINOX⁶²; oksaliplatyna + 5-FU + leukoworyna (OFF); FOLFOX; kapecytabina + oksaliplatyna; kapecytabina; 5-FU we wlewie ciągłym; <p><u>po uprzednim przyjmowaniu terapii opartej na fluoropirymidynie [2A, chyba że wskazano inaczej]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 5-FU + leukoworyna + liposomalny irynotekan (jeśli wcześniej nie podawano irynotekanu); gemcytabina;

⁶¹ Brak zalecanych schematów postępowania, schematy przedstawione poniżej zostały zakwalifikowane do kategorii pozostałych rekomendowanych schematów

⁶² ze względu na wysoką toksyczność tego schematu często pomija się podawanie 5-FU w bolusie

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą; • gemcytabina + cisplatyna (tylko w przypadku rozpoznanej mutacji BRCA 1/2 lub PALB2); • gemcytabina + erlotynib; • gemcytabina + paklitaksel związany z albuminami + cisplatyna [2B]. <p><u>NCCN zaleca również stosowanie następujących schematów leczenia wyłącznie w szczególnych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • adagrasib i sotorasib (w przypadku pozytywnej mutacji KRAS G12C); • chemoradiacja⁶³ (tylko w przypadkach, w których chemioterapia nie była podawana wcześniej; należy ją stosować u chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem, u których stwierdzono progresję choroby w głównej części guza lub u chorych z nawracającą chorobą, którym chemioterapia jest podawana w skojarzeniu z terapią ogólnoustrojową). <p><u>Terapia I linii dla chorych na nowotwór trzustki w stadium przerzutowym będących w umiarkowanym stanie sprawności (zalecany schemat postępowania) [2A, chyba że wskazano inaczej]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina + paklitaksel związany z albuminami [kategoria 1]; • kapecytabina; • gemcytabina. <p><u>Terapia kolejnej linii dla chorych na nowotwór trzustki w stadium przerzutowym będących w umiarkowanym stanie sprawności (zalecany schemat postępowania) [2A, chyba że wskazano inaczej]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>po uprzednim przyjmowaniu terapii opartej na fluoropirymidynie: 5-FU+leukoworyna+liposomalny irynotekan (jeśli wcześniej nie podawano irynotekanu) lub gemcytabina + paklitaksel związany z albuminami;</u> • <u>po uprzednim przyjmowaniu terapii opartej na gemcytabinie: 5-FU+leukoworyna+liposomalny irynotekan [kategoria 1 dla choroby przerzutowej];</u> <p><u>NCCN rekomenduje stosowanie następujących schematów leczenia wyłącznie w szczególnych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • adagrasib i sotorasib (w przypadku pozytywnej mutacji KRAS G12C); • dostarlimab-gxly (w przypadku MSI-H lub dMMR); • chemoradiacja⁶⁴ (tylko w przypadkach, w których chemioterapia nie była podawana wcześniej; należy ją stosować u chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem, u których stwierdzono progresję choroby w głównej części guza lub u chorych z nawracającą chorobą, którym chemioterapia jest podawana w skojarzeniu z terapią ogólnoustrojową). • niwolumab+ipilimumab (jeśli TMB-H ≥ 10 mut/Mb) [2B]). <p><u>Terapia I linii dla chorych na nowotwór trzustki w stadium przerzutowym będących w złym stanie sprawności (zalecany schemat postępowania) [2A, chyba że wskazano inaczej]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina (1000 mg/m² przez 30 minut, co tydzień przez 3 tygodnie co 28 dni [kategoria 1] lub stały wlew w stałej dawce (10 mg/m²/min) [2B];

⁶³ Preferowane: kapecytabina + jednoczesna RT, ciągła infuzja 5-FU + jednoczesna RT, inne zalecane: gemcytabina + jednoczesna RT

⁶⁴ Preferowane: kapecytabina + jednoczesna RT, ciągła infuzja 5-FU + jednoczesna RT, inne zalecane: gemcytabina + jednoczesna RT

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • kapecytabina [2B]; • 5-FU we wlewie ciągłym [2B]. <p><u>NCCN rekomenduje stosowanie następujących schematów leczenia wyłącznie w szczególnych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (u chorych, u których stwierdzono obecność biomarkerów MSI-H lub dMMR lub TMB-H ≥ 10 mut/Mb); • larotrektytib [2A] i <i>entrektytib</i> [2B] (u chorych z fuzją genów <i>NTRK</i>); • dabrafenib + trametytib (w przypadku pozytywnej mutacji BRAF V600E) [2B]. <p><u>Terapia kolejnej linii dla chorych na nawracający nowotwór trzustki miejscowo zaawansowany lub w stadium z przerzutami będących w złym stanie sprawności [2A, chyba że wskazano inaczej]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>preferowane:</u> pembrolizumab (jeśli MSI-H, dMMR lub TMB-H ≥ 10 mut/Mb), larotrektytib i <i>entrektytib</i> (jeśli fuzja genu <i>NTRK</i> dodatnia), dostarlimab-gxly (w przypadku MSI-H lub dMMR [2B]); • inne rekomendowane: kapecytabina [2B], wlew ciągły 5-FU [2B], gemcytabina (1000 mg/m² przez 30 minut, co tydzień przez 3 tygodnie co 28 dni [kategoria 1] lub stały wlew w stałej dawce (10 mg/m²/min) [2B]); <p><u>NCCN rekomenduje stosowanie następujących schematów leczenia wyłącznie w szczególnych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dabrafenib + trametytib (w przypadku pozytywnej mutacji BRAF V600E), adagrasib i sotorasib (w przypadku pozytywnej mutacji KRAS G12C [2B]).
Czerniak	
PTOK	<p><u>Schemat leczenia czerniaka stopnia III nieoperacyjnego i IV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych w stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach badań klinicznych. • u chorych w stadium uogólnienia lub związanym z dużym ryzykiem nawrotu choroby (III) zaleca się wykonanie badania stanu genu BRAF. • w przypadkach mnogich/nieresekcyjnych zmian należy rozważyć zastosowanie metod leczenia miejscowego (metody ablacyjne, radioterapia, krioterapia), immunoterapię doguzową (talimogen laherparepwek – T-VEC, PV-10 lub interleukina-22 — nieobjęte wykazem świadczeń gwarantowanych) lub miejscową (imikwimod niezarejestrowany w tym wskazaniu) i elektrochemioterapię (świadczenie refundowane w Polsce) [II, 2A] lub leczenie ogólnoustrojowe. • w przypadku wystąpienia zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich lub pozaregionalnych węzłach chłonnych należy zawsze rozważyć możliwość wycięcia, podobnie przy izolowanych (niekoniecznie pojedynczych) przerzutach do narządów mięsaszowych, a następnie podjąć decyzję co do kwalifikacji chorego do leczenia uzupełniającego niwolumabem [I, 1]. • w przypadku zmian niemożliwych do wycięcia należy wdrożyć postępowanie zależne od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym: jeśli stwierdzono, w pierwszej kolejności rozważenie leczenia neurochirurgicznego i/lub napromieniania ośrodkowego układu nerwowego (najczęściej stereotaktyczne lub radiochirurgia). • napromienianie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym może również stanowić element leczenia skojarzonego podczas immunoterapii (preferowane) lub leczenia ukierunkowanego molekularnie na białko BRAF [II, 2B];

Wytczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku skuteczności klasycznych leków cytotoksycznych w leczeniu uogólnionego czerniaka, kolejno stosuje się immunoterapię z anty-CTLA4 (ipilimumab) lub anty-PD1 (niwolumab, pembrolizumab) oraz leczenie ukierunkowane molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (dabrafenib z trametynibem, wemurafenib z kobimetynibem lub enkorafenib z binimetynibem) [I, A]; niezależnie od statusu mutacji BRAF w terapii ogólnoustrojowej stosuje się immunoterapię przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) lub anty-CTLA-4 (ipilimumab) w monoterapii lub w skojarzeniu (niwolumab z ipilimumabem) [I, 1]. <p><u>Schemat leczenia zaawansowanego czerniaka w stopniu zaawansowania IV lub III nieresekcyjnym z obecnością mutacji BRAF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie ustalono optymalnej sekwencji leczenia (zwłaszcza w przypadku obecności mutacji BRAF). zastosowanie inhibitora BRAF w skojarzeniu z inhibitorem MEK (badania wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF zastosowanie kombinacji inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenibu z trametynibem, wemurafenibu z kobimetynibem lub enkorafenibu z binimetynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności i z poprawą jakości życia chorych [Siła dowodu: I, 1]). następnie immunoterapia przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), lub ipilimumab (przeciwciało anty-CTLA4 w monoterapii lub w skojarzeniu z anty-PD-1) [I, 1]; następnie w III i IV linii inhibitor BRAF w skojarzeniu z inhibitorem MEK, ChT, badanie kliniczne; zastosowanie immunoterapii przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), lub ipilimumab (przeciwciało anty-CTLA4 w monoterapii lub w skojarzeniu z anty-PD-1) [I, 1]; następnie zastosowanie inhibitora BRAF w skojarzeniu z inhibitorem MEK/ipilimumabem; następnie w III i IV linii inhibitor BRAF w skojarzeniu z inhibitorem MEK, ChT, badanie kliniczne. <p><u>Schemat leczenia zaawansowanego czerniaka w stopniu zaawansowania IV lub III nieresekcyjnym bez obecności mutacji BRAF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (owrzodzenia i ból) i kościach (ból) zastosowanie znajduje RT⁶⁵ w postępowaniu paliatywnym; dakarbazyne jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (jedyny zarejestrowany schemat stosowania jest następujący: podawanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m²; można stosować lek 1-dniowo w większej dawce (850-1000 mg/m² co 3 tygodnie) nie została formalnie zatwierdzona, chociaż jest postępowaniem użytecznym w praktyce); Leczenie należy rozpocząć od przeciwciał anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z anty-CTLA-4 [I, 1]. Następnie immunoterapia (ipilimumab) a w III linii ChT i badanie kliniczne. <p>Ipilimumab został zarejestrowany do leczenia chorych na uogólnione czerniaki. Zalecany schemat dawkowania to 3 mg/kg mc. podawane dożylnie co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki [Siła dowodu: I, 1]. Jednakże na podstawie badań stwierdzono, iż ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, ponieważ przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anty-PD-1, przy gorszym profilu bezpieczeństwa.</p>
ESMO	Choroba lokoregionalna

⁶⁵ Uzupełniająca radioterapia

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych z zaawansowaną chorobą stopnia III leczonych limfadenektomią, należy wdrożyć ogólnoustrojowe leczenie uzupełniające i obserwację, oraz w dalszej kolejności dodatkowy zabieg chirurgiczny i RT w przypadku nawrotu choroby [II, D]. • adjuwantowa RT może być przydatna u chorych wysokiego ryzyka, u których głównym problemem jest kontrola regionalna i/lub gdy terapia ogólnoustrojowa nie jest możliwa [II, D]. <p><u>Leczenie przerzutów satelitarnych/<i>in-transit</i> w przypadku choroby nieoperacyjnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieoperacyjne przerzuty satelitarne/<i>in-transit</i> lub nieoperacyjne guzy pierwotne kończyn bez dodatkowych przerzutów można leczyć za pomocą leczenia miejscowego (np. ILP, ILI, T-VEC, EW lub PV-10). <p>Choroba przerzutowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie powinno być zindywidualizowane i powinno zależeć od celów leczenia, charakterystyki klinicznej, chorób współistniejących i preferencji chorych [IV, C]. • u chorych, którzy mogą stosować immunoterapię przez pierwsze kilka miesięcy, należy rozważyć immunoterapię w pierwszej kolejności [IV, C]. • nie zaleca się łączenia terapii celowanej z terapią anty-PD-1, poza badaniami klinicznymi [II, E]. • u chorych z mutacją BRAF i podwyższonym stężeniem LDH leczenie w I linii preferuje się ipilimumab i niwolumab niż inhibitorów BRAF/MEK (w zależności od obecności innych niekorzystnych czynników prognostycznych). U chorych z LDH >1xGGN i ≤2xGGN monoterapia anty-PD-1 jest opcją dodatkową [V, C]. <p><u>Leczenie chorych, u których po leczeniu adjuwantowym doszło do progresji do choroby nieoperacyjnej:</u></p> <p>Nawrót w trakcie leczenia lub <6 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie inhibitorami PD-1: <ul style="list-style-type: none"> • mutacja BRAF: inhibitor BRAF/MEK, ipilimumab + niwolumab, ipilimumab; • mutacja BRAF WT (<i>wild type</i>): ipilimumab + niwolumab, ipilimumab; • Wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF/MEK: <ul style="list-style-type: none"> • mutacja BRAF: inhibitor PD-1, ipilimumab + niwolumab; <p>Nawrót >6 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie inhibitorami PD-1: <ul style="list-style-type: none"> • mutacja BRAF: inhibitor BRAF/MEK, ipilimumab + niwolumab, inhibitor PD-1, ipilimumab; • mutacja BRAF WT (<i>wild type</i>): ipilimumab + niwolumab, inhibitor PD-1, ipilimumab; • wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF/MEK: <ul style="list-style-type: none"> • mutacja BRAF: ipilimumab + niwolumab, inhibitor PD-1, inhibitor BRAF/MEK, ipilimumab. • W przypadku progresji po terapii celowanej jako I linii i immunoterapii jako II linii, można ponownie zastosować terapię celowaną [IV, C]. • U chorych leczonych ipilimumabem (immunoterapia jako I linia i terapia celowana jako II linia) można zastosować anty-PD-1. Brak danych na skuteczność ipilimumabu i niwolumabu w tej sytuacji [II, A]. • U chorych leczonych anty-PD-1 (immunoterapia jako I linia i terapia celowana jako II linia) można zastosować terapię opartą na ipilimumabie [IV, C]. • Po wykorzystaniu wszystkich środków alternatywnych można rozważyć ponowne podanie leków wykazujących aktywność kliniczną [V, C].

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
NCCN	<p>Terapia ogólnoustrojowa w przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniaku [2A, chyba że wskazano inaczej]:</p> <p><u>Leczenie I linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: połączenie blokady punktów kontrolnych (preferowane) niwolumab/ipilimumab [kategoria 1], niwolumab i relatlimab-rmbw [kategoria 1], monoterapia anti-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab) [kategoria 1]; • inne rekomendowane: kombinowana terapia celowana w przypadku obecności mutacji genu <i>BRAF V600</i>⁶⁶: dabrafenib/trametynib, wemurafenib/kobimetynib lub enkorafenib/binimetynib [kategoria 1], pembrolizumab/ipilimumab (w niskiej dawce) [2B]. <p><u>Leczenie II linii w przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniaku w przypadku nietolerancji i/lub przewidywanego ryzyko progresji przy terapii ukierunkowanej na BRAF</u> zalecany schemat leczenia taki jak w leczeniu I linii:</p> <p>Terapia ogólnoustrojowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia przeciwciałami anti-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab); • niwolumab/ipilimumab; • niwolumab i relatlimab-rmbw; • pembrolizumab/ipilimumab w małej dawce w leczeniu progresji po terapii anti-PD-1; • kombinowana terapia celowana w przypadku obecności mutacji genu <i>BRAF V600</i>⁶⁷: dabrafenib/trametynib, wemurafenib/kobimetynib lub enkorafenib/binimetynib; • inne zalecane schematy leczenia: ipilimumab lub wysokie dawki IL-2⁶⁸; <p>Użyteczne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory KIT (np. imatynib, dazatynib, nilotynib, ripretynib) w mutacjach KIT; • kryzotynib, entrektynib dla fuzji genu <i>ROS1</i>; • larotrektytib, <i>entrektynib dla fuzji genów NTRK</i>; • trametynib w przypadku fuzji genu <i>BRAF</i> i mutacji innych niż <i>V600</i>; • binimetynib w guzach z mutacją <i>NRAS</i> (w przypadku progresji po leczeniu inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego) [2B]; • terapia skojarzona: pembrolizumab/lenwatynib, ipilimumab/doogniskowy T-VEC [2B];

⁶⁶ W przypadku przeciwwskazań do leczenia skojarzonego inhibitorem BRAF/MEK, opcją jest monoterapia inhibitorem BRAF, zwłaszcza u chorych, którzy nie są odpowiednimi kandydatami do immunoterapii punktu kontrolnego. U chorych z objawową chorobą BRAF+ o dużej objętości można zastosować inhibitory BRAF/MEK. W przeciwnym razie ipilimumab/niwolumab jest preferowanym lekiem I linii w porównaniu z terapią BRAF/MEK ze względu na korzystny OS

⁶⁷ W przypadku przeciwwskazań do leczenia skojarzonego inhibitorem BRAF/MEK, opcją jest monoterapia inhibitorem BRAF, zwłaszcza u chorych, którzy nie są odpowiednimi kandydatami do immunoterapii punktu kontrolnego

⁶⁸ Wysokie dawki IL-2 (interleukina-2) nie są wskazane u chorych z niewystarczającą rezerwą narządową, złym stanem ogólnym lub nieleczonymi lub aktywnymi przerzutami do mózgu. U chorych z niewielkimi przerzutami do mózgu i bez istotnego obrzęku okołoguzowego można rozważyć terapię IL-2 [2B]

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> połączenie BRAF/MEK + inhibitory PD-1 (np. dabrafenib/trametytib + pembrolizumab lub wemurafenib/kobimetytib + atezolizumab); środki cytotoksyczne; BSC.
Nowotwór głowy i szyi	
PTOK	<p>Leczenie nieresekcyjnego i przerzutowego raka</p> <ul style="list-style-type: none"> ChT u chorych z rakiem III i IV stopnia, oraz w ramach postępowania oszczędzającego (preferowane, jako alternatywa dla okaleczających zabiegów chirurgicznych). ChT z jednoczesną RT jest standardowym postępowaniem u chorych na płaskonabłonkowe raki nosowej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani w III i IV stopniu zaawansowania u chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji. ChT z jednoczesną RT jest leczeniem oszczędzającym narząd u chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane raki krtani i krtaniowej części gardła. Rutynowo RT jest kojarzona ze stosowaniem CIS w dawce 100 mg/m² w dniach napromieniania 1., 22. i 43. lub w dawce 35–40 mg/m² podawanej co tydzień. Czasem stosuje się niższe dawki podawane cotygodniowo. <p><u>Rak wargi, brak kwalifikacji do leczenia chirurgicznego (zaawansowanie miejscowe)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wysoki stopień sprawności: radykalna RT z możliwością leczenia chirurgicznego po uzyskaniu regresji nowotworu; pozostałe przypadki: paliatywna RT lub leczenie objawowe (naciekanie żuchwy: przeciwwskazanie do napromieniania). <p><u>Rak jamy ustnej</u></p> <p>Chorzy bez przerzutów odległych (M0), którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> bez naciekania żuchwy: ChT w skojarzeniu z RT, RT radykalna lub paliatywna (w zależności od zaawansowania nowotworu i stanu chorego, ze szczególnym uwzględnieniem stopnia sprawności i stopnia odżywienia); z naciekaniami żuchwy: indukcyjna ChT z resekcją w przypadku uzyskania regresji (postępowanie niestandardowe), paliatywna ChT lub leczenie objawowe. <p>Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1)</p> <ul style="list-style-type: none"> postępowanie indywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej (paliatywna RT lub ChT oraz leczenie objawowe). <p><u>Rak ustnej części gardła</u></p> <p>Chorzy z przerzutami odległymi (M1)</p> <ul style="list-style-type: none"> paliatywna ChT lub RT lub leczenie objawowe. Decyzja jest podejmowana z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji (np. stopień sprawności chorego, dolegliwości i zróżnicowanie raka). <p><u>Rak nosowej części gardła</u></p> <p>Chorzy z przerzutami do narządów odległych (M1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ChT z CIS (schematy PF, PF z DOC lub BEP — bleomycyna, epirubicyna, cisplatyna). <p>Chorych w stopniu sprawności WHO III–IV</p>

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> wyłącznie leczenie objawowe. <p><u>Rak krtani</u> Odmienne postępowanie terapeutyczne w poszczególnych lokalizacjach raka.</p> <p><u>Rak krtaniowej części gardła</u> Chorzy z przerzutami odległymi (M1) <ul style="list-style-type: none"> paliatywna ChT lub RT, lub leczenie objawowe, zależnie od stopnia sprawności chorego i zaawansowania raka. <p><u>Rak jamy nosowej i zatok obocznych nosa</u> Chorzy, którzy nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego z powodu zaawansowania nowotworu <ul style="list-style-type: none"> zależnie od zaawansowania raka i stopnia sprawności: paliatywna RT (po wcześniejszym wykonaniu fenestracji zatoki), paliatywna ChT lub leczenie objawowe. <p>Chorzy z przerzutami odległymi (M1) <ul style="list-style-type: none"> zależnie od stopnia sprawności, wieku i rozpoznania patomorfologicznego: paliatywna ChT lub RT lub leczenie objawowe. <p><u>Leczenie rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych</u> <ul style="list-style-type: none"> ChT jest jedyną metodą leczenia u większości chorych. Zastosowanie schematów złożonych z ≥ 2 leków nieco zwiększa skuteczność. Najczęściej stosuje się skojarzenie CIS i 5-FU we wlewie ciągłym (PF), które wykorzystuje synergistyczne działanie obu leków. Klasyczny schemat PF obejmuje CIS w dawce 100 mg/m² w dniu 1. oraz 5-FU w dawce 500–1000 mg/m² dziennie w formie 72–96-godzinne go ciągłego wlewu. U chorych z nawrotami i/lub uogólnionym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi skojarzenie ChT według schematu PF z cetuksymabem (przeciwciało monoklonalne hamujące aktywność EGFR) pozwala uzyskać wydłużenie OS w porównaniu z ChT. U chorych ze znacznym upośledzeniem stopnia sprawności (> 2 w skali WHO) nie powinno się stosować ChT, postępowaniem z wyboru jest leczenie objawowe. </p></p></p></p>
ESMO	<p>Rak kółczystomórkowy</p> <p><u>Choroba miejscowo zaawansowana</u> <ul style="list-style-type: none"> Pierwotna ChT w skojarzeniu z RT (CRT) jest standardowym leczeniem u chorych nieoperacyjnych i jest wskazana u chorych resekcyjnych, gdy oczekiwany wynik czynnościowy i/lub rokowanie są tak złe, że okaleczająca operacja nie jest uzasadniona. Cetuksymab w RT jest zarezerwowany dla chorych uznanych za niezdolnych do CRT opartej na platynie [II, A]. U tych chorych należy rozważyć zastosowanie RT o zmienionym frakcjonowaniu, ponieważ poprawia to przeżycie [I, A]. U chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem krtani lub gardła dolnego, u których konieczna byłaby całkowita laryngektomia lub faryngolaryngektomia, zastosowanie indukcyjnej ChT z kombinacją opartą na platynie wiąże się z zachowaniem narządu poprzez identyfikację chorych, którzy mogliby odnieść korzyść z samej RT [I, A]. Chorzy z masywnym naciekaniami chrząstki krtani (T4a), wzrostem pozakrtaniowym (T4a) lub z ciężkimi zaburzeniami czynności krtani powinni być wykluczeni z leczenia oszczędzającego krtani, należy zaproponować zabieg chirurgiczny [III, A]. <p><u>Choroba z przerzutami lub nawracająca/uporczywa nie odpowiadająca na RT ani na zabieg chirurgiczny</u></p> </p>

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<p>Brak ChT opartej na platynie w czasie ostatnich 6 miesięcy i guz PD-L1-dodatni</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardowo: monoterapia pembrolizumabem [I, A], pembrolizumab + platyna/5-FU [I, A]; • dodatkowo: platyna/5-FU/cetuksymab w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii i możliwości leczenia opartego na platynie [I, A], metotreksatem lub taksanem lub cetuksymabem i/lub BSC w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii i niezdolności do terapii platyną [III, C]; <p>Brak ChT na bazie platyny w czasie ostatnich 6 miesięcy i brak oceny PD-L1</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardowo: pembrolizumab + platyna/5-FU [I, A]; • dodatkowo: platyna/5-FU/cetuksymab w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii i możliwości leczenia opartego na platynie [I, A], metotreksatem lub taksanem lub cetuksymabem i/lub BSC w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii i niezdolności do terapii platyną [III, C]; <p>Brak ChT opartej na platynie w czasie ostatnich 6 miesięcy i guz PD-L1-ujemny</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardowo: platyna/5-FU/cetuksymab [I, A]; • dodatkowo: pembrolizumab + platyna/5-FU [I, A], TPeX [II, B], metotreksatem lub taksanem lub cetuksymabem i/lub BSC w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii i niezdolności do terapii platyną [III, C]; <p>Wstępne leczenie ChT na bazie platyny w czasie ostatnich 6 miesięcy i wcześniej brak immunoterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardowo: niwolumab [I, A] lub pembrolizumab [I, A]; • dodatkowo: taksan lub metotreksat lub cetuksymab i/lub BSC w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii [III, C]; <p>Wstępne leczenie ChT na bazie platyny w czasie ostatnich 6 miesięcy i z wcześniejszą immunoterapią</p> <ul style="list-style-type: none"> • taksan lub metotreksat lub cetuksymab i/lub BSC [III, C]. <p><u>Rak jamy ustnej (z wyłączeniem raka wargi)</u></p> <p>cT4b i/lub nieoperacyjne węzły chłonne cM0</p> <ul style="list-style-type: none"> • ChT w skojarzeniu z RT (T i N) [III lub IV, B]; • indukcja ChT, a następnie RT lub ChT w skojarzeniu z RT u osób odpowiadających na leczenie (T i N) [IV, B]; • leczenie paliatywne: ogólnoustrojowa ChT/immunoterapia i/lub paliatywna RT i/lub BSC [IV, B]; <p><u>Rak krtani</u></p> <p>cT4b cN0–3 cM0</p> <ul style="list-style-type: none"> • indukcja ChT, a następnie RT (T i N) [IV, B]; • ChT w skojarzeniu z RT (T i N) [IV, B]; • leczenie paliatywne: systemowa ChT / immunoterapia i/lub paliatywna RT i/lub BSC [IV, B]; <p><u>Rak jamy ustnej i gardła (p16-ujemny lub p16-dodatni)</u></p> <p>cT3–4 cN0 cM0, cT1–4 cN1–3 cM0</p>

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • standardowo: ChT w skojarzeniu z RT (T i N)⁶⁹ [IV, A]; • dodatkowo: operacja (T i N), a następnie RT lub ChT w skojarzeniu z RT, jeśli wskazane [IV, B]; <p><u>Rak gardła dolnego</u> cT4b cN0–3 cM0</p> <ul style="list-style-type: none"> • indukcja ChT, a następnie RT dla osób odpowiadających (T i N) [IV, B]; • ChT w skojarzeniu z RT (T i N) [IV, B]; • leczenie paliatywne: ogólnoustrojowa ChT/immunoterapia i/lub paliatywna RT i/lub BSC [IV, B]. <p>Rak jamy nosowo-gardłowej Nawrót lokalny lub regionalny oraz choroba przerzutowa, brak kwalifikacji do operacji ratunkowej lub ponownego napromieniania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: GEM-CIS [I, A], kamrelizumab-GEM-CIS [II, A; MCBS 3], toripalimab-GEM-CIS [II, A; MCBS 3]; • II linia: niwolumab, pembrolizumab, kamrelizumab [III, B], ChT (paklitaksel, DOC, 5-FU, KAP, irynotekan, WIN, ifosfamid, DOK, oksaliplatyna, cetuksymab) [III-IV, B]; • w I i II linii rozważyć RT [III, B] lub operację [IV, C] w miejscach przerzutów.
<p>NCCN</p>	<p>Bardzo zaawansowany rak głowy i szyi nowo rozpoznany (M0) T4b, N0–3 lub nieresekcyjna choroba węzłów chłonnych lub brak kwalifikacji do operacji oraz nawrót lokoregionalny lub przetrwała choroba bez wcześniejszej RT, nieresekcyjne [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne (preferowane); • PS 0-1: jednoczesna terapia ogólnoustrojowa/RT (preferuje się CIS [kategoria 1]) lub indukcyjna terapia ogólnoustrojowa, po której następuje RT lub terapia ogólnoustrojowa/RT; • PS 2: RT lub jednoczesna terapia ogólnoustrojowa/RT; • PS 3: paliatywna RT lub jednolekowa terapia ogólnoustrojowa lub BSC. <p>nowo rozpoznany M1, choroba przetrwała lub postępująca z jedynie odległymi przerzutami [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PS 0-1: terapia ogólnoustrojowa, badanie kliniczne (preferowane) lub paliatywna RT lub BSC; • PS 2-3: BSC lub alternatywna jednolekowa terapia ogólnoustrojowa lub paliatywna RT. <p>nawracająca lub przetrwała choroba, wznowa lokoregionalna, wtórnie pierwotna lub przetrwała choroba po wcześniejszej RT [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ponowne napromieniowanie ± terapia systemowa, badanie kliniczne (preferowane) lub terapia systemowa lub BSC. <p>Terapia ogólnoustrojowa⁷⁰:</p>

⁶⁹ Zmienione frakcjonowanie (przyspieszone lub hiperfrakcjonowane) RT jest ważną opcją dla raka w stadium T1eN1 lub T2eN1

⁷⁰ Nowotwory nosogardłowe (jama ustna w tym błona śluzowa wargi, część ustna gardła, część gardła dolnego, krtań głośniowa, krtań nadgłośniowa, zatoka sitowa, zatoka szczękowa i CUP

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> wybór terapii powinien być zindywidualizowany na podstawie charakterystyki chorego (np. PS, cele terapii). Można rozważyć NGS; CIS z jednoczesną RT jest preferowana u sprawnych chorych z miejscowo zaawansowaną chorobą; <p>Choroba nawracająca, nieoperacyjna lub z przerzutami (bez operacji lub opcji RT) [2A, chyba że wskazano inaczej]:</p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane: <ul style="list-style-type: none"> I linia (jeśli nie były wcześniej stosowane, te schematy można rozważyć w kolejnej linii leczenia jako inne zalecane schematy): pembrolizumab/platyna (CIS lub KAR)/5-FU [kategoria 1], pembrolizumab (dla guzów wykazujących ekspresję PD-L1 z CPS \geq1) [kategoria 1]; kolejne linie (jeśli nie stosowano wcześniej): niwolumab (w przypadku progresji choroby w trakcie lub po terapii platyną) [kategoria 1], pembrolizumab (w przypadku progresji choroby w trakcie lub po terapii platyną) [kategoria 1]; inne rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> schematy kombinowane: cetuksymab/platyna (CIS lub KAR)/5-FU [kategoria 1], CIS/cetuksymab, CIS lub KAR/DOC lub paklitaksel, CIS/5-FU, CIS lub KAR/DOC/cetuksymab, CIS lub KAR/paklitaksel/cetuksymab, pembrolizumab/platyna (CIS lub KAR)/DOC, pembrolizumab/platyna (CIS lub KAR)/paklitaksel [2B]; monoterapia: CIS, KAR, paklitaksel, DOC, 5-FU, MTX, cetuksymab, kapecytabina, afatynib (tylko w kolejnej linii, w przypadku progresji choroby w trakcie lub po terapii platyną) [2B].
Nowotwór ślinianki	
PTOK	<ul style="list-style-type: none"> Podstawową rekomendacją PTOK, niezależnie od lokalizacji, jest doszczętne wycięcie raka gruczołów ślinowych. W przypadku chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego PTOK rekomenduje wdrożenie leczenia zgodnego ze wskazaniami indywidualnymi (w zależności od zaawansowania raka, stopnia sprawności i wieku) oraz paliatywną radioterapię lub leczenie objawowe.
ESMO	<p>Podejrzanie nieresekcyjnego nowotworu ślinianki przyusznej (potwierdzenie kliniczne, przez aspirację cienkoigłową, biopsję gruboigłową, obrazowanie)</p> <ul style="list-style-type: none"> obserwacja lub RT lub terapia ogólnoustrojowa: ChT [III, B] lub terapia celowana. <p>Podejrzanie nieresekcyjnego drobnego lub podjęzykowego nowotworu gruczołu ślinowego (potwierdzenie kliniczne, przez biopsję nacięcia, obrazowanie)</p> <ul style="list-style-type: none"> M0: RT; M1: RT (paliatywna) lub terapia ogólnoustrojowa: ChT [III, B] lub terapia celowana. <p>Podejrzanie nieresekcyjnego nowotworu podżuchwowego (potwierdzenie kliniczne, przez aspirację cienkoigłową, biopsję gruboigłową, obrazowanie)</p> <ul style="list-style-type: none"> M0: RT; M1: RT (paliatywna) lub terapia ogólnoustrojowa: ChT [III, B] lub terapia celowana. <p>U chorych na raka wydzielniczego z fuzją genu <i>NTRK</i> zaleca się leczenie inhibitorem <i>NTRK</i> (entrektynibem lub larotrektynibem) [III, A; MCBS 3].</p>
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> Podstawowym zaleceniem NCCN w leczeniu nowotworów ślinianek jest przeprowadzenie resekcji chirurgicznej. Złośliwe nowotwory ślinianek występują dość rzadko i zazwyczaj wymagają przedoperacyjnej radioterapii. W przypadku zaawansowanego stadium nowotworu ślinianki należy wdrożyć terapię ogólnoustrojową.

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> Wybór terapii ogólnoustrojowej w nawracających, nieoperacyjnych lub przerzutowych guzach gruczołów ślinowych (bez operacji lub opcji RT) powinien być zindywidualizowany na podstawie charakterystyki chorego (np. stan sprawności, cele terapii). Ukierunkowana terapia ogólnoustrojowa coraz częściej staje się opcją dla chorych z guzami ślinianek z odległymi przerzutami; W związku z tym, że większość chorych na nowotwory ślinianki z odległymi przerzutami posiada dodatni receptor androgenowy (AR+) (ang. <i>androgen receptor-positive</i>) NCCN zaleca, aby ta populacja chorych otrzymywała terapię receptorem androgenowym, takim jak leuproolid lub bikalutamid. Należy także rozważyć leczenie <i>larotrektinibem</i> (inhibitorem TRK), gdyż przeprowadzone badania kliniczne wykazały 75%–100% odpowiedź na leczenie tym lekiem. Oprócz stosowania <i>larotrektynibu</i> oraz <i>entrektynibu</i> w populacji chorych z mutacją genu <i>NTRK</i> wskazaną przez FDA, NCCN zaleca również rozważenie stosowania <i>larotrektynibu</i> i <i>entrektynibu</i> jako opcji leczenia chorych z mutacją genu <i>NTRK</i> (choroba nawracająca) z odległymi przerzutami. U chorych z dodatnim receptorem HER2 zaleca się stosowanie leczenia lekami takimi jak trastuzumab lub ado-trastuzumab emtanzyna (TDM-1), trastuzumab/pertuzumab, docetaksel/trastuzumab, fam-trastuzumab deruxtecan-nxki [kategoria 2B], jednak NCCN nie uzyskało pełnej zgodności w tym zakresie. <p><u>Inne rekomendowane leczenie dla chorych z nawrotową postacią nowotworu ślinianki, postacią oporną na leczenie lub z przerzutami⁷¹:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cisplatyna/winorelbina [2A]; cisplatyna/doksorubicyna/cyklofosfamid [2B]; paklitaksel [kategoria 2A dla raka torbielowatego bez gruczołu krokowego (ACC); kategoria 2B dla ACC]; karboplatyna/paklitaksel [2A]; karboplatyna/gemcytabina [2A]; <p><u>Użyteczne w pewnych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lenwatynib [kategoria 2B] na raka gruczołowo-torbielowatego; aktytynib [2B]; sorafenib [2B]; pembrolizumab (w przypadku guzów z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną [MSI-H], niedoborem naprawy błędnie sparowanych zasad [dMMR], TMB-H [≥10 mut/Mb]) [2A]; dabrafenib/trametynib w przypadku guzów BRAF V600E-dodatnich [2A]; selperkatynib w guzach z fuzją genu RET [2A].

⁷¹ Na podstawie wytycznych NCCN V1.2023

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<p>Nieresekcyjny nowotwór ślinianki:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku nawrotów miejscowych bez wcześniejszej RT należy ją rozważyć w dalszym postępowaniu obok terapii systemowej [kategoria 2B]. Jeśli nawrót miejscowy lub kolejny pierwotny guz był traktowany uprzednio RT zaleca się ponowne napromienianie ± terapię systemową oraz udział w badaniu klinicznym lub terapię systemową, zgodnie z postępowaniem adekwatnym dla przerzutów odległych (tj. dla PS 0-3 leczenie systemowe lub – w przypadku wolno rozwijającej się choroby – przyjęcie postawy wyczekującej lub metastazektomia [kategoria 3] lub BSC. RT powinna obejmować terapię fotonową lub fotonowo-elektronową lub wysoce konformalne techniki RT. Planowanie objętości docelowej przy wysokim ryzyku tj. przy guzie pierwotnym i zajętych węzłach chłonnych: 66 Gy (2,0 Gy/frakcja) do 70-70,2 Gy (1,8-2,0 Gy/frakcja); codziennie od poniedziałku do piątku przez 6-8 tygodni. Planowanie objętości docelowej przy ryzyku niskim do pośredniego tj. w miejscach podejrzanych o subkliniczny rozsiew: 44-50 Gy (2,0 Gy/frakcja) do 54-63 Gy (1,6-1,8 Gy/frakcja).
Nowotwór tarczycy	
PTOK	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z wytycznymi PTOK, u chorych z rozpoznaniem raka tarczycy należy dążyć do wykonywania zabiegu wycięcia całego gruczołu tarczowego. Wdrożenie leczenia 131I jest możliwe po zapewnieniu dostatecznej stymulacji komórek nowotworowych przez endogenną lub egzogenną TSH. <u>Leczeniem z wyboru</u> jest zastosowanie rekombinowanej tyreotropiny alfa, która umożliwia prowadzenie leczenia uzupełniającego bez przerywania terapii L-tyroksyną. W przypadku przerwy w przyjmowaniu tyroksyny terapia jest rozwiązaniem drugiego wyboru, stosowanym tylko w przypadku braku możliwości zastosowania stymulacji alfa-tyreotropiną. Leczenie przeprowadza się po 4-6-tygodniowej przerwie w stosowaniu tyroksyny (w czasie pierwszych 2-4 tygodni podaje się trójiodotyroninę w dawkach utrzymujących eutyreozę, w ciągu ostatnich 2 tygodni chory nie otrzymuje żadnego hormonu tarczycy). <u>W przypadku leczenia przerzutów 131I stosuje się rutynowo po przerwie w stosowaniu L-tyroksyny.</u> Leczenie przerzutów z użyciem tyreotropiny alfa może się odbywać w ramach prób klinicznych. Paliatywną RT stosuje się w raku tarczycy według zasad stosowanych w innych nowotworach. Chorzy z rozsianą i postępującą chorobą powinni być włączani do kontrolowanych badań klinicznych – zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy.
ESMO	<p><u>Terapia jodem radioaktywnym (RAI):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z odległymi przerzutami powinni otrzymać RAI w dawce 100-200 mCi (3,7-7,4 GBq) 131I po stymulacji TSH [IV, A]; między terapiami należy podawać supresyjne dawki lewotyroksyny w celu utrzymania poziomu TSH w surowicy na poziomie <0,1 IU/ml (chyba że istnieją szczególne przeciwwskazania) [III, B]. <p><u>Schemat leczenia dla chorych na bezobjawowe DTC⁷² w stadium zaawansowanym lub z przerzutami, opornych na terapię jodem radioaktywnym (RAI):</u></p>

⁷² DTC, *differentiated thyroid cancers* – różnicowane nowotwory tarczycy

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku stabilnego przebiegu choroby należy objąć chorego obserwacją [IV, B], po 3 miesiącach wykonać przekrojowe badanie obrazowe, jeśli po 6 miesiącach choroba dalej będzie miała stabilny przebieg to należy powtórzyć badanie obrazowe po 6 miesiącach, dodatkowo okresowo należy określić poziom przeciwciał Tg i TgAb w surowicy, opcjonalnie można rozważyć wykonanie FDG-PET-CT; w przypadku postępującej choroby (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) u chorych z jedną zmianą nowotworową należy wdrożyć leczenie lokoregionalne [IV, B]; w przypadku postępującej choroby (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) u chorych z licznymi zmianami nowotworowymi należy wdrożyć ogólnoustrojowe leczenie lenwatynibem [Siła dowodu: I, A] lub sorafenibem [I, A]. Kolejnymi opcjami terapeutycznymi są: pralsetynib, selperkatynib, entrektytib oraz larotrektytib w następujących przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> pralsetynib jest opcją w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z opornym na radioaktywny jod zaawansowanym lub przerzutowym DTC, z fuzją genu <i>RET</i>, który wymaga leczenia ogólnoustrojowego [V, B]; selperkatynib jest opcją w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z opornymi na radioaktywny jod zaawansowanym/metastatycznym DTC, z fuzją genu <i>RET</i>, niezależnie od tego, czy otrzymali oni terapię sorafenibem, lenwatynibem lub obydwoma [V, B]; larotrektytib jest opcją w leczeniu dorosłych i dzieci z przerzutowymi guzami litymi z fuzją <i>NTRK</i>, niekwalifikującymi się do leczenia chirurgicznego, u których nie istnieją już zadowalające opcje leczenia [V, B]; <i>entrektytib jest opcją w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z przerzutowymi lub nieresekcyjnymi guzami litymi z fuzją <i>NTRK</i>, które uległy progresji mimo leczenia standardowego</i> [V, B]; kabozantynib jest opcją w leczeniu dorosłych z zaawansowanym lub przerzutowym oraz opornym na radioaktywny jod DCT, u których nastąpiła progresja po leczeniu lenwatynibem lub sorafenibem [I, A]. <p><u>Schemat leczenia dla chorych na objawowe DTC w stadium zaawansowanym lub z przerzutami, opornych na terapię jodem radioaktywnym (RAI):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych z jedną zmianą nowotworową należy wdrożyć leczenie lokoregionalne [IV, B]; w przypadku chorych z licznymi zmianami nowotworowymi należy wdrożyć leczenie lokoregionalne w celu złagodzenia objawów [IV, B] oraz ogólnoustrojowe leczenie lenwatynibem [Siła dowodu: I, A] lub sorafenibem [I, A]; dalsze postępowanie jest analogiczne do leczenia bezobjawowej postaci DTC.
<p>NCCN</p>	<p><u>U chorych na anaplastyczne nowotwory tarczycy z przerzutami NCCN zaleca stosowanie następujących leków w ramach leczenia ogólnoustrojowego:</u></p> <p><u>Zalecane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dabrafenib (150 mg dwa razy dziennie p.o.) w skojarzeniu z trametynibem (2 mg/dzień p.o.) (u chorych z mutacją genu <i>BRAF V600E</i>) [2A]; larotrektytib (u chorych z obecnością fuzji genu <i>NTRK</i>) 100 mg podawany doustnie dwa razy dziennie [2A]; <i>entrektytib (u chorych z obecnością fuzji genu <i>NTRK</i>) 600 mg podawany doustnie raz dziennie [2A];</i> selperkatynib (u chorych z obecnością fuzji <i>RET</i>) [2A]; pralsetynib (u chorych z obecnością fuzji <i>RET</i>) [2A]. <p><u>Pozostałe rekomendowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> paklitaksel (60-100 mg/m²/135-175 mg/m²) w skojarzeniu z karboplatiną (AUC 2/AUC 5-6) i.v. co tydzień/ co 3-4 tygodnie [kategoria 2B]; docetaksel (60 mg/m² / 20 mg/m²) w skojarzeniu z doksorubicyną (60 mg/m² (z pegfilgrastymem) / 20 mg/m²) i.v. co 3-4 tygodnie/co tydzień [kategoria 2B]; paklitaksel (60-90 mg/m² i.v. co tydzień/135-200 mg/m² i.v. co 3-4 tygodnie) [2A];

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna (60-75 mg/m² i.v. co 3 tygodnie lub 20 mg/m² i.v. co tydzień) [2A]. W szczególnych przypadkach można zastosować terapię doksorubicyną/cisplatyną (60 mg/m²/40 mg/m² i.v.) lub pembrolizumabem (200 mg i.v. co 3 tygodnie lub 400 mg i.v. co 6 tygodni) [2A]. NCCN zaleca rozważenie wdrożenia leczenia małowcząsteczkowymi inhibitorami kinaz (ang. <i>small-molecule kinase inhibitors</i>) w przypadku postępującej i/lub objawowej choroby, przy braku dostępności badań klinicznych. <u>Wśród nich wymienione zostały: wemurafenib lub dabrafenib (w przypadku obecności mutacji BRAF), larotrektytib lub entrektynib (w przypadku obecności fuzji genu NTRK), selperkatynib lub pralsetynib (w chorobie z fuzją RET), aksytytib, evorolimus, pazopanib, sunitynib, wandetanib i kabozantynib.</u> U chorych z mutacją BRAF V600E lub z obecnością fuzji genu NTRK należy rozważyć wdrożenie leczenia dabrafenibem w skojarzeniu z trametytibem lub leczenia larotrektytibem lub entrektynibem. NCCN zaleca przeprowadzanie testów molekularnych w celu jak najlepszego doboru leczenia ogólnoustrojowego i określenia kwalifikowalności do badań klinicznych. W przypadku raka brodawczakowatego, raka pęcherzykowatego oraz raka onkocytarnego <u>w stadium zaawansowanym i/lub z przerzutami</u> nie podatnego na RAI zaleca się stosowanie lenwatynibu (rekomendowany) lub sorafenibu⁷³ [kategoria 1]. Inne zalecane terapie to kabozantynib w przypadku progresji po lenwatynibie i/lub sorafenibie, larotrektytib lub entrektynib (u chorych z obecnością fuzji genu NTRK), selperkatynib lub pralsetynib (u chorych z obecnością fuzji RET) i pembrolizumab (u chorych z guzami o wysokiej gęstości mutacji), dabrafenib/trametytib u chorych z mutacją BRAF V600E, u której nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu i przy braku zadowalających alternatywnych opcji leczenia. Stosowanie innych leków należy rozważyć u chorych z progresją choroby lub z chorobą objawową, gdy badania kliniczne lub inne leczenie ogólnosystemowe nie jest dostępne lub odpowiednie dla chorego. <p><u>W przypadku raka rdzeniastego z rozległymi przerzutami w stadium bezobjawowym NCCN zaleca następujący schemat leczenia [2A, chyba że wskazano inaczej]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> prorowadzenie aktywnego okresu obserwacji; przeprowadzenie resekcji guza (jeśli jest możliwa) lub ablacji guza; przyjmowanie wandetanibu (rekomendowany) [Siła dowodu: 1], kabozantynibu (rekomendowany) [Siła dowodu: 1], selperkatynibu lub pralsetynibu (u chorych z mutacją RET) lub w szczególnych przypadkach pembrolizumabu (u chorych z guzami o wysokiej gęstości mutacji) w przypadku wystąpienia progresji choroby stwierdzonej na podstawie kryteriów RECIST lub gdy resekcja guza nie jest możliwa. <p><u>W przypadku raka rdzeniastego z rozległymi przerzutami w stadium objawowym lub z progresją choroby NCCN zaleca następujący schemat leczenia [2A, chyba że wskazano inaczej]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wdrożenie leczenia ogólnosystemowego lub włączenie chorego do badania klinicznego: zalecanymi schematami leczenia są wandetanib [Siła dowodu: 1], kabozantynib [Siła dowodu: 1], selperkatynibu lub pralsetynibu (u chorych z mutacją RET), natomiast pozostałymi rekomendowanymi schematami leczenia są: stosowanie drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych lub stosowanie chemioterapii na bazie dakarbazyny; w szczególnych przypadkach zaleca się stosowanie pembrolizumabu (u chorych z guzami o wysokiej gęstości mutacji); zastosowanie EBRT/IMRT w leczeniu miejscowych objawów; rozważenie zastosowania dożylnych bifosfonianów lub denosumabu w leczeniu przerzutów do kości;

⁷³ Opcje leczenia poza proponowaną resekcją guza, prowadzeniem aktywnego okresu obserwacji i radioterapią

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> rozważenie paliatywnej resekcji lub ablacji guza lub innego leczenia miejscowego; BSC.
Rak jajnika	
PTOK	<p><u>Leczenie nawrotów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> paliatywna chemioterapia; resekcja (w określonych przypadkach, wznowa po 12 miesiącach od zakończenia leczenia pierwszej linii, brak płynu w jamie brzusznej oraz możliwość całkowitego wycięcia zmiany). <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>W chemioterapii II linii, w przypadku pierwotnej niewrażliwości na pochodne platyny lub platynooporność:</p> <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniach klinicznych; liposomalna doksorubicyna; topotekan; gemcytabina; paklitaksel co 7 dni. <p>W chemioterapii II linii, w przypadku częściowej wrażliwości na platynę lub wrażliwości na platynę:</p> <ul style="list-style-type: none"> paklitaksel + karboplatyna; gemcytabina + karboplatyna; liposomalna doksorubicyna + karboplatyna; karboplatyna w monoterapii. <p>Należy rozważyć dodanie do leczenia nawrotów platynowrażliwych oraz platynoopornych bewacyzumabu, który następnie można podawać w monoterapii do progresji lub istotnej toksyczności.</p>
PTGO	<p><u>Leczenie chirurgiczne</u></p> <p>Opcją leczenia chorych z rakiem jajnika z wznową może być wtórny zabieg cytoredukcyjny.</p> <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>W chemioterapii II linii na wybór schematu leczenia ma wpływ wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny.</p> <p>W przypadku chorych, u których wystąpiła pierwotna niewrażliwość na pochodne platyny lub platynooporność zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniach klinicznych; monoterapię opartą na pegylowanej liposomalnej doksorubicynie, topotekanie, gemcytabinie lub paklitakselu (w rytmie co 7 dni); schemat pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan, lub + paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab.

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<p>W przypadku chorych, u których wystąpiła częściowa wrażliwość na platynę lub wrażliwość na platynę zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniach klinicznych; • monoterapię karboplatiną; • zastosowanie jednego ze schematów: KAR/CIS+PAK, KAR/CIS+GEM, KAR+Li-DOK, KAR+GEM+BEW lub KAR+PAK+BEW. <p><u>Leczenie hormonalne</u> Leczenie hormonalne należy rozważyć w terapii podtrzymującej u chorych w stadium II-IV z wysoko dojrzałym surowiczym rakiem jajnika po leczeniu operacyjnym i chemioterapii opartej na platynie i taksoidzie.</p> <p><u>Radioterapia</u> Radioterapia ma znaczenie w leczeniu przerzutów do centralnego układu nerwowego, węzłów chłonnych oraz układu kostnego.</p>
ESMO	<p><u>Choroba w stadium zaawansowanym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się przeprowadzenie całkowitej resekcji pierwotnej (IV, A); • opcją terapeutyczną dla chorych w III-IV stadium jest bewacyzumab, należy rozważyć stosowanie w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (IA); • można rozważyć zastosowanie bewacyzumabu w leczeniu neoadiuwantowym (II, B); • chemioterapia nie jest zalecana jako leczenie pierwszej linii; • zaleca się rozważenie schematu cotygodniowej chemioterapii z karboplatiną i paklitakselem w dawce 60mg/m²; • zaleca się rozważenie dodanie bewacyzumabu do schematu leczenia karboplatyny + paklitakselu; • zaleca się stosowanie bewacyzumabu z skojarzeniu z pochodnymi platyny (gemcytabina lub paklitaksel) w II linii leczenia, a następnie leczenie podtrzymujące bewacyzumabem (IA); • leczenie oparte na platynie zalecane jest w 6 cyklach (V, B); • zaleca się stosowanie bewacyzumabu z skojarzeniu z chemioterapią nie opartą na platynie (tygodniowy paklitaksel, Li-DOK, topotekan) w II lub III linii leczenia (I, A); • chemioterapia nie oparta na platynie zalecana jest do kontynuowania do momentu korzyści klinicznych lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (V, B); • opcją terapeutyczną w przypadku nawrotu jest leczenie oparte na platynie po leczeniu schematem nie opartym na platynie (monoterapia lub leczenie skojarzone) (IV, A); • u chorych z nawrotowym rakiem jajnika należy włączyć do postępowania wczesną opiekę paliatywną (V, A); • leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP (olaparybem, niraparybem lub rucaparybem) po odpowiedzi na terapię pochodną platyny u chorych na nawracającego raka jajnika o wysokim stopniu wrażliwości na związki platyny jest nowym standardem leczenia, niezależnie od statusu BRCA (I, A);

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych z nawracającym rakiem jajnika wrażliwym na związki platyny i mutacją BRCA, u których nie można zastosować terapii opartej na pochodnych platyny, opcją jest monoterapia rucaparybem (III, B). <p><u>Podstawowe schematy w terapii układowej [2A, chyba że wskazano inaczej]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych na raka jajnika w stopniu II-IV zaleca się stosowanie schematu paklitaksel + karboplatyna lub paklitaksel + karboplatyna + bewacyzumab (z leczeniem podtrzymującym bewacyzumabem). Pozostałe wskazania obejmują schematy: PAK co tydzień +KAR co tydzień, DOC+KAR, KAR+Li-DOK lub PAK co tydzień +KAR co 3 tygodnie, DOC lub KAR lub bewacyzumab + leczenie podtrzymujące bewacyzumabem. W pewnych okolicznościach dopuszcza się stosowanie schematów: PAK+CIS (dla optymalnie wyciętego guza w stadium II-III), KAR+IFO, CIS+IFO lub PAK+IFO [kat. 2B] (w mięsakoraku). <p><u>Leczenie w przypadku nawrotów u chorych z wrażliwością na platynę [2A, chyba że wskazano inaczej]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku chorych, u których wystąpiła wrażliwość na platynę zaleca się stosowanie: KAR+GEM±BEW⁷⁴, KAR+Li-DOK±BEW, KAR+PAK±BEW lub CIS+GEM. BEW w monoterapii jako terapia celowana. Inne zalecenia obejmują: KAR+DOC, KAR+PAK co tydzień, KAP, KAR, CIS, CFO, DOK, IFO, IRI, MEL, OKS, PAK, nab-PAK, PEM lub WIN. U chorych z fuzją genu <i>NTRK</i> zaleca się entrektynib lub larotrektynib. <p><u>Leczenie w przypadku choroby przewlekłej lub nawrotu [2A, chyba że wskazano inaczej]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku chorych, u których nastąpiła progresja w leczeniu pierwotnym, podtrzymującym lub nawrotowym, chorych ze stabilną lub przewlekłą chorobą oraz chorych z reemisją opcją terapeutyczną jest udział w badaniu klinicznym i/lub BSC i/lub leczenie nawrotów. W przypadku wystąpienia u chorego platynooporności, zaleca się stosowanie chemoterapii cytotoksycznej: CFO p.o.+BEW, DOC, ETO p.o., GEM, Li-DOK, Li-DOK+BEW, PAK (co tydzień), PAK (co tydzień)+BEW, TOP lub TOP+BEW. Pozostałe wskazania obejmują: KAP, KAR, KAR+DOC, KAR+PAK (co tydzień), KAR+GEM ± BEW, KAR+Li-DOK ± BEW, KAR+PAK ± BEW, CFO, DOK, GEM+CIS, IFO, IRI, MEL, OKS, PAK, nab-PAK, PEM, SOR+TOP, WIN, iksabepilon+BEW [kategoria 2B]. W pewnych okolicznościach dopuszczone jest stosowanie KAR+PAK (dla osób w wieku >70 lat), KAR+nab-PAK (w przypadku potwierdzonej nadwrażliwości na taksan), immunoterapii (dostarlimab-gxly dla dMMR/MSI-H guzów nawracających lub zaawansowanych, PEM dla guzów litych MSI-H lub dMMR lub guzy TMB-H ≥10 mutacji/megazasadę), hormonoterapii (fulwestrant w przypadku raka surowiczego o niskim stopniu złośliwości) lub terapii celowanej m.in. jednofarmakowej (<i>ENT</i> lub <i>LAR</i> dla guzów litych z fuzją genu <i>NTRK</i>). Opcją są również terapie celowane: bewacyzumab, niraparib, olaparib lub rucaparib. Pozostałe wskazania obejmują pazopanib [kat. 2B].
	PTOK

⁷⁴ W przypadku odpowiedzi na chemioterapię BEW można kontynuować jako terapię podtrzymującą do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego PARPi należy przerwać stosowanie BEW

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<p>W przypadku naciekania podścieliska szyjki macicy zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> wycięcie macicy z przydatkami wraz z pełnym stopniowaniem chirurgicznym; <p>następnie, w zależności od cechy G i niekorzystnych czynników ryzyka wznowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> G1-G2 – brachyterapia; G3 – brachyterapia i teleterapia ± chemioterapia. <p><u>Nowotwór z zajęciem szyjki macicy</u></p> <p>W pierwszej linii leczenia rekomendowane jest radykalne wycięcie macicy wraz z przydatkami, RH+BSO lub limfadenektomia miednicza ± okołoaortalna. W kolejnej linii leczenia, w zależności od stopnia zróżnicowania zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> G1 – brachyterapię ± teleterapię; G2 – brachyterapię i teleterapię; G3 – brachyterapię i teleterapię ± chemioterapię; <ul style="list-style-type: none"> w przypadku głębokiego nacieku w mięsień, wielkości zmiany >2 cm oraz zajęcia przez guz naczyń limfatycznych – chemioterapię ± brachyterapię i teleterapię. <p><u>Nowotwór poza macicą</u></p> <p>U chorych na raka operacyjnego opcją terapeutyczną jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> proste wycięcie macicy wraz z przydatkami; TAH/BSO; limfadenektomia miednicza ± okołoaortalna; próba cytoredukcji (omnetektomia, wszczepy otrzewnowe); w przypadku progresji opcją terapeutyczną jest chemioterapia ± brachyterapia i teleterapia. <p>U chorych na raka pierwotnie nieoperacyjnego, obejmującego miednicę opcją terapeutyczną jest brachyterapia i teleterapia ± chemioterapia.</p> <p>U chorych na raka z przerzutami obejmującymi jamę brzuszną opcją terapeutyczną jest paliatywne wycięcie macicy z przydatkami, a w przypadku progresji choroby chemioterapia ± brachyterapia i teleterapia ± hormonoterapia. W przypadku stwierdzenia choroby wewnątrz jamy brzusznej zasadne jest usunięcie węzłów chłonnych miednicy i węzłów okołoaortalnych, jeśli są one powiększone. Chore te kwalifikują się do uzupełniającej chemio i radioterapii.</p> <p>W przypadku nowotworu w stopniu IVA należy rozważyć wytrzewienie lub radioterapię, natomiast u chorych w stopniu IVB można rozważyć jedynie pod kątem paliatywnego usunięcia macicy z leczeniem systemowym i brachyterapią (ewentualnie).</p> <p>Radioterapia jest opcją terapeutyczną u chorych niekwalifikujących się do operacji lub niewyrażających zgody na zabieg chirurgiczny.</p> <p>Radiochemioterapia uzupełniająca może być stosowana pooperacyjnie. Zalecany schemat leczenia obejmuje chemioterapię opartą na pochodnych platyny (np. paklitaksel z karboplatiną lub doksorubicyna z pochodną platyny — 3–4 cykle) oraz następującą po niej radioterapią.</p>

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<p>Chemioterapia uzupełniająca jest opcją leczenia u chorych na wczesnego raka endometrium macicy z czynnikami ryzyka rozsiewu do narządów odległych, chorych w stopniu III bez przerzutów w węzłach chłonnych i w stopniu IV po optymalnej cytoredukcji.</p> <p>U chorych w <u>stadium uogólnienia lub nawrotu</u> opcją leczenia paliatywnego jest chirurgia. Postępowaniem z wyboru może być radioterapia, jeśli chory nie był wcześniej napromieniany. U chorych niekwalifikujących się do powyższych zaleceń opcją leczenia paliatywnego jest chemioterapia lub terapia hormonalna. Ze względu na brak zależności pomiędzy wielkością dawki a skutecznością leczenia, zaleca się stosowanie najniższych dawek, np. medroksyprogesteronu 200mg/d. lub octan megestolu 160mg/d. przez 3 tygodnie naprzemiennie z tamoksyfemem 40mg przez kolejne 3 tygodnie.</p> <p>Najczęściej stosowanym schematem u chorych na zaawansowanego raka trzonu macicy jest terapia 2-lekowa oparta na skojarzeniu paklitakselu z pochodną platyny lub pochodnej platyny z doksorubicyną ± cyklofosfamidem. W drugiej linii leczenia można wykorzystać schemat taksoidu z pochodną platyny, a także topotekan z docetaksem. Z kolei w monoterapii można stosować m.in. antracyklinę, ifosfamid lub topotekan.</p>
PTGO	<p>U chorych na raka błony śluzowej endometrium macicy jako opcje leczenia stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chirurgię; • radioterapię; • radiochemoterapię; • chemioterapię. <p><u>Rak zaawansowany miejscowo/nieresekcyjny/przerzutowy (FIGO III-IVB):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z rakiem zaawansowanym miejscowo bez przerzutów odległych i nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego metodą z wyboru jest teleradioterapia/EBRT skojarzona z brachyterapią [kategoria zalecenia 2B]; • W przypadkach, w których leczenie radykalne nie jest możliwe do zrealizowani ametodą z wyboru jest leczenie systemowe z/lub bez radioterapii paliatywnej [kategoria zalecenia 2B]; • U chorych z rakiem zoperowanym niedoszczętnie (FIGO III-IVA, R1/R2), rakiem rozsianym (FIGO IVB) lub nieresekcyjnym nawrotem choroby, metodą z wyboru pozostaje leczenie systemowe (+/- radioterapia) [kategoria zalecenia 1]. <p><u>Warianty leczenia systemowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>W I linii leczenia, u chorych z rakiem endometroidnym typu <i>high-grade</i> oraz w rakach nieendometroidnych (surowiczy, jasnokomórkowy, mięsakorak) zalecana jest chemioterapia, zawierająca schemat: karboplatyna + paklitaksel [kategoria zalecenia 1];</u> • W II linii leczenia stosowanie chemioterapii powinno być wyłącznie ograniczone do nawrotów mięsakoraka, ze względu na większe korzyści z zastosowania immunoterapii (pembrolizuma + lenwatinib) [kategoria zalecenia 1]. W pozostałym typach histologicznych stosowanie paklitakseliu i doksorubicyny może mieć miejsce tylko w uzasadnionych klinicznie sytuacjach i kiedy dostęp do immunoterapii jest ograniczony [kategoria zalecenia 3]. Chory przy wyborze chemioterapii powinien zostać poinformowany o gorszym rokowaniu [kategoria zalecenia 2B]; • U chorych z zoperowanym niedoszczętnie rakiem zaawansowanym miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozsianym (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po leczeniu opartym na platynie doszło do progresji choroby, kolejnym wyborem powinna być immunoterapia [kategoria zalecenia 1];

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • Chore z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) mogą być leczone inhibitorami PD-1 (dostarlimab lub pembrolizumab) lub kombinacją inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatinibem [kategoria zalecenia 1]. Monoterapia inhibitorami PD-1 jest jednak preferowaną w tej grupie chorych [kategoria zalecenia 2B]; • Leczenie chorych z prawidłowym mechanizmem naprawy niesparowanych zasad – pMMR – leczeniem z wyboru jest kombinacja inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatinibem [kategoria zalecenia 1]; • Wśród chorych z zaawansowanym/rozsiałym lub nawrotowym rakiem surowiczym zaleca się oznaczyć status receptora HER2, ponieważ w przypadku chorych HER2-dodatnich uzupełnienie schematu karboplatyna+paklitaksel o trastuzumab zwiększa ich parametry przeżycia [kategoria zalecenia 1].
ESMO	<p><u>Leczenie chirurgiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z nawrotem lokoregionalnym po zabiegu chirurgicznym preferowanym leczeniem powinna być RT z brachyterapią [IV, A]; • W przypadku chorych z nawrotem choroby po RT, operację należy rozważyć tylko wtedy, gdy przewiduje się całkowite usunięcie guza [IV, C]; • Można rozważyć uzupełniające leczenie ogólnoustrojowe po operacji [IV, C]. <p><u>Leczenie zaawansowanego raka endometrium macicy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pełna chirurgiczna ocena, obejmująca omentektomię, biopsję otrzewnej i ocenę węzłów chłonnych powinna być rozważana w zaawansowanym raku endometrium [IV, B]; • Gdy jest to wykonalne i przy akceptowalnej zachorowalności, w stadium III i IV należy rozważyć zabieg cytoredukcyjny [IV, B]. <p><u>Leczenie w przypadku przerzutów i nawrotów choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowym leczeniem I linii jest ChT: karboplatyna + paklitaksel co 21 dni przez sześć cykli [I, A]; • Terapia hormonalna jest zalecana tylko w przypadku histologii endometrioidalnej i obejmuje głównie stosowanie środków progestagennych [II, A]; Stosuje się również inhibitory aromatazy [III, C], tamoksifen [III, C] lub fluwestrant [III, C]; • Terapia układowa przerzutów i nawrotów choroby może obejmować chemioterapię, jednakże nie ma standardu postępowania dla leczenia, wykorzystującego chemioterapię w II linii. W chemioterapii najczęściej stosuje się związki platyny, antracykliny i taksany, w monoterapii lub skojarzeniu. Za najbardziej aktywne terapie uważa się doksorubicynę i paklitaksel [IV, C]; • Monoterapia immunologiczną blokadą punktów kontrolnych u chorych z guzami MSI-H/dMMR po niepowodzeniu terapii platyną [III, B]; • Dostarlimab w monoterapii: dorośli chorzy z nawracającym lub zaawansowanym rakiem dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji w trakcie lub po wcześniejszym leczeniu schematem zawierającym platynę [III, B]; • Pembrolizumab dla guzów litych TMB-H (ocena za pomocą testu FoundationOne CDx), które uległy progresji po wcześniejszej terapii [III, B]; • Pembrolizumab + lenwatinib u chorych, u których wcześniejsza ChT oparta na platynie zakończyła się niepowodzeniem i którzy nie są kandydatami do leczenia chirurgicznego lub RT (wg FDA dla guzów nie będących dMMR/MSI-H) [I, A].
NCCN	<p><u>Terapia układowa w leczeniu przerzutowego, nawrotowego raka endometrium macicy* [2A, chyba że wskazano inaczej]</u></p>

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia układowa I linii Preferowanym schematem leczenia raka endometrium macicy w przypadku chemioterapii jest schemat karboplatyna + paklitaksel [kat. 1 dla mięsakoraka] lub karboplatyna + paklitaksel + trastuzumab (stadium III/IV lub nawracający HER2+ rak surowicy macicy [2A] oraz w przypadku raka mięsaka HER2-dodatniego w stadium III/IV [kategoria 2B]). • Pozostałe rekomendowane schematy w II lub kolejnej linii obejmują: KAR+DOC, CIS+DOK, CIS+DOK+PAK, KAR+PAK+BEW, CIS, KAR, DOK, Li-DOK, PAK, nab-PAK, TOP, BEW**, TEM, kabozantynib, DOC [kat. 2B], IFO (mięsakorak), IFO/PAK (mięsakorak), CIS/IFO (mięsakorak). W pewnych okolicznościach dopuszczone jest stosowanie LEN+PEMB [kategoria 1] dla guzów zdolnych do naprawy niedopasowanych zasad (pMMR), PEMB (dla guzów MSI-H/dMMR lub TMB-H), larotrektylibu lub <i>entrektynibu</i> w przypadku guzów z pozytywnym wynikiem na obecność fuzji genu NTRK [kat. 2B], dostarlimab-gxly dla guzów dMMR/MSI-H [kategoria 1], awelumab i niwolumab w leczeniu nowotworów dMMR/MSI-H. • Przydatne w pewnych okolicznościach (ukierunkowane na biomarker: po uprzedniej terapii ogólnoustrojowej) lenwatynib lub pembrolizumab [kategoria 1] w guzach zdolnych do naprawy niedopasowanych zasad (pMMR); • pembrolizumab [kategoria 1] dla guzów TMB-Hk lub MSI-H/dMMR; • dostarlimab-gxly dla guzów dMMR/MSI-H [kategoria 1]; • larotrektylib lub <i>entrektynib</i> w guzach z fuzją genu NTRK⁷⁵ [kategoria 2B]; • awelumab i niwolumab w leczeniu nowotworów dMMR/MSI-H [2A].
Rak gruczołu krokowego	
PTOK	<p>Choroba miejscowo zaawansowana</p> <ul style="list-style-type: none"> • U niektórych chorych w stadium cT3b-T4 N0 lub Tx N1 zaleca się wykonanie radykalnej prostatektomii jedynie jako elementu multimodalnej terapii w połączeniu z wykonaniem rozszerzonej limfadenektomii [rekomendacja silna]. • W trakcie limfadenektomii nie należy wykonywać badania śródoperacyjnego (tzw. „intry”) węzłów chłonnych w celu ustalenia czy przerywać, czy kontynuować dalej tę procedurę [rekomendacja silna]. • U chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem w stadium cN0 należy wdrożyć RT w połączeniu z długotrwałą ADT przez okres 2 do 3 lat [rekomendacja silna]. • ADT w monoterapii zaleca się jedynie u bezobjawowych i objawowych chorych, którzy nie chcą być poddani miejscowemu radykalnemu leczeniu oraz u których czas podwojenia PSA wynosi < 12 miesięcy lub wartość PSA > 50 ng/ml lub u których rak jest nisko zróżnicowany [rekomendacja silna]. <p>Choroba przerzutowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawowi chorzy M1: natychmiastowe leczenie ogólnoustrojowe w celu zmniejszenia nasilenia objawów oraz obniżenia ryzyka wystąpienia potencjalnie groźnych następstw zaawansowanej choroby (ucisk na rdzeń kręgowy, złamania patologiczne, zatrzymanie moczu) [rekomendacja silna].

⁷⁵ Tylko w przypadku zaawansowanej i nawracającej choroby

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • bezobjawowi chorzy: natychmiastowe leczenie systemowe w celu przedłużenia życia chorego, odroczenia progresji choroby do fazy objawowej oraz zapobiegnięcia potencjalnie groźnych następstw zaawansowanej choroby. U dobrze poinformowanych chorych należy zaproponować odroczenie leczenia ogólnoustrojowego pod warunkiem właściwej kontroli i monitorowania stanu zdrowia [rekomendacja silna]. • rozważyć leczenie antagonistami LHRH, zwłaszcza u chorych, u których istnieje wysokie ryzyko powikłań zaawansowania choroby związanych z uciskiem na rdzeń kręgowy czy zatrzymaniem moczu [rekomendacja słaba]. • leczenie operacyjne oraz/lub miejscową RT u chorych M1 z uciskiem na rdzeń kręgowy czy z patologicznymi złamaniami [rekomendacja silna]. • u chorych M1 leczonych agonistą LHRH należy rozważyć krótkotrwałe zastosowanie leczenia antyandrogenami w celu obniżenia ryzyka wystąpienia zjawiska „flare-up” [rekomendacja słaba]. • nie zaleca się leczenia antyandrogenami w monoterapii [rekomendacja silna]. • leczenie kastracyjne w połączeniu z chemioterapią (DOC) lub w połączeniu z abirateronem oraz prednizolonem, pod warunkiem, że chory kwalifikuje się do poszczególnych terapii [rekomendacja silna]. • u chorych, u których choroba nie jest znacznie zaawansowana wg kryteriów CHARTED należy rozważyć leczenie kastracyjne w połączeniu z miejscową RT na stercz [rekomendacja silna]. • nie zaleca się leczenia kastracyjnego w połączeniu z jakimkolwiek miejscowym leczeniem radykalnym (RT/leczenie operacyjne) poza badaniami klinicznymi [rekomendacja silna]. • u chorych niechętnych lub niekwalifikujących się do leczenia kastracyjnego w połączeniu z DOC lub z abirateronem i prednizolonem lub z RT zaleca się wyłącznie leczenie kastracyjne bez lub z leczeniem antyandrogenowym [rekomendacja silna]. • u silnie zmotywowanych chorych, którzy odpowiedzieli właściwym spadkiem PSA po zastosowanym leczeniu można zaproponować terapię przerywaną [rekomendacja silna]. <p>Choroba oporna na kastrację</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się leczenie przedłużające życie. Decyzję o wyborze typu leczenia pierwszego rzutu należy podjąć na podstawie stanu ogólnego, objawów i chorób współistniejących chorego, lokalizacji oraz zaawansowania choroby, preferencji pacjenta czy na uprzednio zastosowanym leczeniu choroby poddającej się leczeniu hormonalnemu (abirateron, DOC, enzalutamid, rad-223, sipuleucel-T) [rekomendacja silna]. • u chorych kwalifikujących się do leczenia cytotoksycznego zaleca się ChT - DOC w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie [rekomendacja silna]. • po terapii DOC zaleca się włączenie terapii przedłużającej życie np. abirateronu, kabazytaxelu, enzalutamidu czy radu-223 [rekomendacja silna]. • II linia powinna być ustalona na podstawie stanu ogólnego chorego przed rozpoczęciem leczenia, preferencjach czy chorobach współistniejących chorego oraz zaawansowania choroby [rekomendacja silna]. • u chorych przerzutami do kości zaleca się zastosowanie farmakologicznej prewencji powikłań kostnych. W trakcie leczenia denosumabem czy bifosfonianami zaleca się suplementację wapnia i witaminy D [rekomendacja silna]. • bolesne przerzuty do kości powinny być wcześniej leczone paliatywnie, np. RT z odpowiednim uzupełniającym leczeniem przeciwbólowym [rekomendacja silna]. • u chorych z uciskiem na rdzeń kręgowy zaleca się natychmiastowe włączenie kortykosteroidów w wysokich dawkach oraz leczenie chirurgiczne z uzupełniającą RT. Jeśli chory nie kwalifikuje się do operacji, zaleca się zastosowanie wyłącznie RT [rekomendacja silna].

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych M0 i dużym ryzykiem rozwinienia przerzutów (czas podwojenia PSA \leq 10 miesięcy) zaleca się włączenie leczenia apalutamidem lub enzalutamidem [rekomendacja silna].
<p>ESMO</p>	<p>Zlokalizowany i miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego wysokiego ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuwantowy ADT przez 4-6 miesięcy, do rozważenia DOC, następnie EBRT + ADT, następnie adjuwantowa ADT przez 2 lata; • radykalna prostatektomia + limfadenektomia miednicy; nawrót po terapii radykalnej • po RT: miejscowe terapie ratunkowe (skoncentrowane ultradźwięki o wysokim natężeniu, brachyterapia wysokodawkowa, radykalna prostatektomia) lub obserwacja z opóźnioną ADT (dla mężczyzn z nawrotem biochemicznym i objawową chorobą miejscową, potwierdzonymi przerzutami lub czasem podwojenia PSA $<$3 miesięcy); • po radykalnej prostatektomii: ratunkowa RT do podstawy prostaty ± węzłów miednicy, rozważyć ADT przez 6-24 miesiące. <p>Przerzutowy rak gruczołu krokowego nieleczony hormonalnie</p> <ul style="list-style-type: none"> • niskie obciążenie: ADT + (DOC lub abirateron lub enzalutamid lub apalutamid) + RT gruczołu krokowego; • wysokie obciążenie: ADT + (DOC lub abirateron lub enzalutamid lub apalutamid).
<p>NCCN</p>	<p>Terapia ogólnoustrojowa w przerzutowym opornym na kastrację raku gruczołu krokowego [2A, chyba że wskazano inaczej]: <u>Rak drobnokomórkowy/neuroendokryny prostaty</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I i kolejne linie: ChT: CIS/ETO, KAR/ETO, DOC/KAR, kabazytaksel/KAR, BSC; <p><u>Gruczolakorak:</u> Brak wcześniejszego leczenia DOC/brak wcześniejszej nowej terapii hormonalnej</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: abirateron [kategoria 1, dotyczy tylko przypadków braku przerzutów do narządów wewnętrznych], DOC [kategoria 1], enzalutamid [kategoria 1]; • inne zalecane: inna wtórna terapia hormonalna; • użyteczne w pewnych okolicznościach: Rad-223⁷⁶ na objawowe przerzuty do kości [kategoria 1], sipuleucel-T⁷⁷ [kategoria 1];

⁷⁶ Nie należy stosować w skojarzeniu z DOC lub jakąkolwiek inną terapią ogólnoustrojową z wyjątkiem ADT i nie należy stosować u chorych z przerzutami trzewnymi. Zaleca się jednoczesne stosowanie denosumabu lub kwasu zoledronowego

⁷⁷ tylko u chorych bezobjawowych lub z minimalnymi objawami, bez przerzutów do wątroby, przewidywaną długością życia $>$ 6 miesięcy i stanem sprawności ECOG 0–1. Nie stosować w przypadku obecności przerzutów do narządów trzewnych. Nie zaleca się u chorych z rakiem drobnokomórkowym/neuroendokrynym rakiem gruczołu krokowego

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<p>Wcześniejsza nowa terapia hormonalna (abirateron⁷⁸, enzalutamid, darolutamid lub apalutamid)/brak wcześniejszego stosowania DOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: DOC [kategoria 1]; • inne zalecane: abirateron, abirateron + deksametazon⁷⁹, enzalutamid, inna drugorzędowa hormonoterapia; • użyteczne w pewnych okolicznościach: kabazytaksel/KAR, olaparib dla HRRm [kategoria 1], rad-223 dla objawowych przerzutów do kości [kategoria 1], rucaparyb dla mutacji BRCA, sipuleucel-T; <p>Wcześniejsze leczenie DOC/brak wcześniejszej nowej terapii hormonalnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: abirateron [kategoria 1], kabazytaksel, enzalutamid [kategoria 1]; • inne zalecane: inna wtórna terapia hormonalna; • użyteczne w pewnych okolicznościach: kabazytaksel/KAR, mitoksantron w leczeniu paliatywnym u chorych z objawami, którzy nie tolerują innych terapii, rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości [kategoria 1], sipuleucel-T; <p>Wcześniejsze leczenie DOC i wcześniejsza nowa terapia hormonalna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przydatne w określonych okolicznościach: lutet Lu 177 vipivotide tetraxetan (Lu-177–PSMA-617) w przypadku przerzutów PSMA-dodatnich [kategoria 1]; <p>Następujące terapie ogólnoustrojowe należą do kategorii 2B, jeśli obecne są przerzuty trzewne</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: kabazytaksel [kategoria 1, dotyczy tylko przypadków braku przerzutów do narządów wewnętrznych], ponowne podanie DOC; • inne zalecane: abirateron, enzalutamid, inna wtórna terapia hormonalna.
Rak prącia	
<p>PTOK</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgiczne usunięcie zmian jest podstawowym sposobem leczenia płaskonabłonkowego raka prącia. • Baczna obserwacja u chorych o małym prawdopodobieństwie mikroprzerzutów (Tis, TaG1, T1G1), jeśli węzły chłonne nie są powiększone. • U pozostałych chorych usunięcie pachwinowych węzłów chłonnych ze względu na duże prawdopodobieństwo mikroprzerzutów. • Jeśli komórki raka są poza torebką węzła lub są obecne wmprzynajmniej 2 usuniętych węzłach, należy wykonać limfadenektomię miedniczą. • Limfadenektomia pachwinowa, gdy powiększone węzły chłonne i potwierdzenie przerzutów. • Jednoczesowe lub odroczone usunięcie węzłów chłonnych miednicy, gdy potwierdzono przerzuty w co najmniej 2 węzłach lub obecność komórek nowotworowych poza torebką węzła.

⁷⁸ Abirateron podawany jako część neoadiuwantowej/jednoczesnej/adiuwantowej ADT z EBRT nie jest uważany za wcześniejszą nową terapię hormonalną

⁷⁹ Zamiana z prednizonu na deksametazon w dawce 1 mg/dobę może być rozważona u chorych z progresją choroby podczas przyjmowania którejkolwiek postaci abirateronu.

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • Neoadiuwantowa ChT gdy przerzuty węzłowe są nieruchome. • Adjuwantowa ChT u chorych pN2-3. • Adjuwantowa RT może poprawić wyniki leczenia miejscowego (w przypadku dużych przerzutów do węzłów chłonnych lub przekraczania torebki węzła). <p>Schematy ChT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bleomycyna 15–30 mg/m² i.v. lub i.m. co 7 dni; • Metotreksat 30 mg/m² i.v. co 7 dni; • CMB co 21 dni: CIS 75 mg/m² i.v. (1 h) dzień 1., metotreksat 25 mg/m² i.v. dzień 1., 8., bleomycyna 10 mg/m² i.v. lub i.m. dzień 1., 8; • PF co 28 dni: CIS 100 mg/m² i.v. dzień 1., 5-FU 1000 mg/m² i.v. dni 1.–4.; • TPF co 3 tyg.: paklitaksel 120 mg/m² dzień 1., CIS 50 mg/m² dzień 1., 2., 5-FU 1000 mg/m² dni 2.–5.
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuwantowa ChT, a następnie radykalna operacja jest wskazana w przypadku nieoperacyjnych lub nawrotowych przerzutów do pachwinowych węzłów chłonnych pachwinowych [C]. • Kilka badań retrospektywnych sugeruje pewne korzyści z RT z jednoczesną ChT opartą na CIS w miejscowo zaawansowanej nieoperacyjnej chorobie. <p>Choroba przerzutowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemowa ChT lub RT lub RT z jednoczesną ChT: <ul style="list-style-type: none"> • osoby reagujące otrzymują konsolidację pachwinowych węzłów chłonnych [B]; • w przypadku braku odpowiedzi/progresji choroby należy rozważyć ratunkową ogólnoustrojową ChT lub RT w celu kontroli miejscowej i/lub BSC/badania klinicznego [C].
NCCN	<p>Terapia ogólnoustrojowa w chorobie przerzutowej/nawracającej [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezalecane: schematy leczenia zawierające bleomycynę – związane z niedopuszczalną toksycznością; • I linia: preferowane TIP (paklitaksel, ifosfamid i cisplatyna)⁸⁰, inne zalecane: 5-FU + CIS; • kolejne linie: brak standardu postępowania, preferowane badanie kliniczne, pembrolizumab⁸¹, użyteczne w pewnych okolicznościach paklitaksel, cetuksymab;

⁸⁰ U chorych z rakiem prącia z przerzutami, w tym paliatywnym leczeniu chorych z przerzutami odległymi

⁸¹ jeśli guz jest nieoperacyjny lub z przerzutami, guz charakteryzuje się wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) lub niedoborem naprawy niedopasowanych zasad (dMMR), który postępuje po wcześniejszym leczeniu i nie ma zadowalających alternatywnych opcji leczenia lub jeśli guz ma duże obciążenie mutacjami (TMB-H), TMB ≥ 10 mut/Mb u chorych, u których wystąpiła progresja na wcześniej zatwierdzonych liniach terapii

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> ChT w skojarzeniu z RT: preferowane CIS w monoterapii lub w połączeniu z 5-FU, mitomycyna C w połączeniu z 5-FU, inne zalecane: KAP.
Guzy neuroendokrynne	
PTOK	<p>Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> guzy neuroendokrynne żołądka – usunięcie endoskopowe lub wycięcie (w zależności od zaawansowania klinicznego); guzy neuroendokrynne dwunastnicy – usunięcie endoskopowe lub wycięcie (w zależności od zaawansowania klinicznego); guzy neuroendokrynne trzustki – wycięcie guza, częściowa resekcja trzustki lub pankreatoduodenektomia (w zależności od zaawansowania choroby); guzy neuroendokrynne jelita cienkiego – odcinkowa/wieloodcinkowa resekcja wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi; guzy neuroendokrynne wyrostka robaczkowego – appendektomia lub prawostronna hemikolektomia (w zależności od zaawansowania choroby); guzy neuroendokrynne okrężnicy – leczenie jak w przypadku gruczolaka jelita grubego; guzy neuroendokrynne odbytnicy – endoskopowa resekcja podśluzówkowa, wycięcie (w zależności od zaawansowania choroby). <p><u>Leczenie farmakologiczne i izotopowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> guzy neuroendokrynne żołądka: <ul style="list-style-type: none"> guz gastrynowy – inhibitory pompy protonowej, analogi somatostatyny (wskazane rzadko); rozśiew choroby nowotworowej – chemioterapia / terapia izotopowa / bioterapia; guzy neuroendokrynne dwunastnicy: <ul style="list-style-type: none"> guz gastrynowy – inhibitory pompy protonowej; inne guzy hormonalnie czynne – analogi somatostatyny; rozśiew choroby nowotworowej – terapia izotopowa, chemioterapia / bioterapia; guzy neuroendokrynne trzustki: <ul style="list-style-type: none"> guz gastrynowy – inhibitory pompy protonowej; guz insulinowy – diazoksyd; inne guzy hormonalnie czynne – analogi somatostatyny; rozśiew choroby nowotworowej – chemioterapia / terapia izotopowa / bioterapia; guzy neuroendokrynne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego: <ul style="list-style-type: none"> zespół rakowiaka – analogi somatostatyny; rozśiew choroby nowotworowej – terapia izotopowa / bioterapia; guzy neuroendokrynne jelita grubego i odbytnicy: rozśiew choroby nowotworowej – chemioterapia / terapia izotopowa / bioterapia.
	<p>Nowotwory nadnerczy</p> <ul style="list-style-type: none"> rozważyć rolę uzupełniającą RT, która może mieć znaczenie u chorych po resekcjach niedoszczętnych lub w razie braku możliwości postępowania chirurgicznego.

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> istotną rolę odgrywa monoterapia inhibitorami steroidogenezy (zwłaszcza mitotan). Stosowanie mitotanu może być rozważane w leczeniu uzupełniającym i stanowi podstawę postępowania u chorych z rozsiewem. Konieczne jest monitorowanie stężenia mitotanu w surowicy (zakres terapeutyczny 14–20 mg/l). jądrogenna niedoczynność kory nadnerczy wymaga substytucji glukokortykoidami (czasami mineralokortykoidami). w leczeniu zaawansowanych postaci choroby stosuje się także ChT wielolekową, samodzielnie lub w skojarzeniu z mitotanem, podstawowym schematem jest skojarzenie etopozydu, doksorubicyny i cisplatyny (EDP). terapię izotopową opartą na ¹³¹I-MIBG można stosować w nieoperacyjnych i rozsianych złośliwych guzach chromochłonnych.
EP	<p>Leczenie chirurgiczne wznowy guza i/lub przerzutów do wątroby</p> <ul style="list-style-type: none"> Cytoredukcję przerzutów w wątrobie należy rozważyć w wybranych przypadkach u chorych z guzami G1 i G2 czynnymi hormonalnie i niekontrolowanymi objawami oraz z guzami nieczynnymi hormonalnie i objawami związanymi z obecnością guza, jeśli masa guza może być zmniejszona o > 70%. W przypadku braku możliwości resekcji przerzutów rozważa się zastosowanie technik ablacyjnych i embolizację [IV, 2A]. W przypadku GEP-NET G1/G2 z cechą M1 w wątrobie najlepszą opcją terapeutyczną jest radykalna resekcja guza pierwotnego i przerzutów do wątroby. Resekcji powinno towarzyszyć usunięcie regionalnych węzłów chłonnych [IV, 2A]; Formą leczenia paliatywnego guzów NETs G1/G2 jest leczenie cytoredukcyjne polegające na redukcji masy guza pierwotnego w celu zmniejszenia występujących objawów oraz uzyskania lepszej skuteczności leczenia systemowego. Jest ono wskazane, jeśli masa guza może być zmniejszona o > 90% [IV, 2A]. U wybranych chorych, u których stwierdza się nieresekcyjne guzy typu GEP-NET G1 lub G2 (Ki-67 < 20%) w wątrobie przy jednoczesnym braku przerzutów pozawątrobowych należy rozważyć transplantację wątroby [IV, 2A]. <p>Leczenie objawowe</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie analogami somatostatyny (SSA) jest leczeniem z wyboru u chorych z GEP-NENs czynnymi i nieczynnymi hormonalnie, w okresie stabilizacji albo progresji choroby, u których indeks proliferacyjny Ki-67 < 10% [I, 1]. Należy rozważyć zwiększanie częstotliwości dawkowania lanreotydu do 120 mg co 2 tygodnie przed zastosowaniem kolejnych linii leczenia u chorych z progresją NET (szczególnie przy Ki-67 ≤ 10%) w czasie terapii SSA, stosowanej co 4 tygodnie [I, 1]. <p>Chemioterapia i leczenie celowane</p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych z NET G1/G2 chemioterapia może być rozważana wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby, a jej miejsce zależy od charakterystyki histologicznej NET (stopnia zróżnicowania nowotworu), jego pierwotnego umiejscowienia, dynamiki (z istotną progresją choroby w okresie ≤ 6–12 miesięcy) oraz stanu ogólnego chorego (WHO 0–2) i chorób współistniejących. Głównym kryterium kwalifikacji do chemioterapii jest objawowy charakter choroby lub znaczna dynamika jej progresji, szczególnie w NET G2 lub NEN bez ekspresji SSTR [II, 1]. W zaawansowanym NET G1/G2/G3 trzustki stosuje się leczenie zindywidualizowane, w zależności od frakcji proliferacyjnej i objawów choroby. Chemioterapia nie jest podstawowym leczeniem pierwszego rzutu (u chorych z Ki-67 < 10% — do rozważenia przy progresji w trakcie leczenia analogiem somatostatyny lub po niepowodzeniu terapii lekami celowanymi — ewerolimus lub sunitynib) [II, 1]. Zaleca się zastosowanie schematu dwulekowego, opartego na streptozocynie, jeśli choroba zagraża wydolności narządowej lub w przypadku silnych, trudnych do opanowania objawów. W Polsce można rozważyć stosowanie schematu w opartego na temozolomidzie i kapecytabinie (CAPTEM), gdyż lek jest niedostępny [II, 1].

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> W NETs jelita cienkiego w większości przypadków nie zaleca się chemioterapii [V, 2B]. W tej sytuacji, a także w nowotworach innej części układu pokarmowego i o nieznanym ognisku pierwotnym, może być ona rozważana po wyczerpaniu wszystkich innych opcji terapeutycznych i stosowana wyłącznie w celu łagodzenia objawów choroby. W przypadku NET G3 i NEC (Ki-67 < 55%) można rozważyć STZ ± 5-FU ± ADM lub alternatywnie kapecytabinę i temozolomid (CAPTEM) [II, 1]. Podstawą leczenia NEC jest chemioterapia oparta na cisplatynie i etopozydzie jako leczenie pierwszego rzutu szczególnie przy wysokim Ki-67 > 55% [III, 1]. <p>Leczenie celowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie celowane (ewerolimus lub sunitynib) można rozważać wyłącznie w postępowaniu paliatywnym w zaawansowanym stadium choroby, w wysokozróżnicowanych NETs G1/G2 trzustki [I, 1]. Głównym kryterium kwalifikacji do leczenia celowanego jest progresja podczas stosowania SSA lub PRRT lub chemioterapii (umiarkowana lub powolna dynamika progresji). Celem uzyskania efektu antyproliferacyjnego oraz poprawy kontroli zespołu zaburzeń hormonalnych (nawracających hipoglikemii w przebiegu przerzutowego guza <i>insulinoma</i> jest łączenie leków celowanych z SSA w hormonalnie czynnych NENs [II, 2A]. Leczenie celowane ewerolimusem w nieczynnych hormonalnie NENs przewodu pokarmowego o lokalizacji pozatrzustkowej (NENs jelita cienkiego, jelita grubego, przerzuty do wątroby z nieznanego ogniska pierwotnego) może być rozważane po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych w drugim i trzecim rzucie (nieskuteczne leczenie SSA lub progresja po terapii PRRT [I, 1]. W Polsce i Unii Europejskiej terapia w tym wskazaniu jest zarejestrowana, ale w Polsce nierefundowana. Obecnie brakuje dowodów potwierdzających skuteczność leczenia celowanego w NETs G3 i NECs. Obecnie nie ma uzasadnienia dla leczenia celowanego o charakterze adjuwantowym (uzupełniającym) w NENs.
ESMO	<p>Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego i trzustki (choroba zaawansowana lub z przerzutami)</p> <ul style="list-style-type: none"> resekcja paliatywna w celu zapobiegania powikłaniom związanym z niedrożnością lub niedokrwieniem jelit jest wskazana w pierwotnych guzów neuroendokrynych jelita cienkiego w stadium zaawansowanym [IV, C]; w celu złagodzenia objawów u chorych z przerzutowymi NET jelita cienkiego zaleca się operację odciążającą [IV, B]; w zaawansowanych guzach neuroendokrynych trzustki z niekontrolowanymi objawami związanymi z nadmiernym wydzielaniem hormonów może być wskazana operacja odciążająca [IV, B], ale generalnie nie jest ona rozważana u chorych z Ki-67 >10% [IV, B]; przeszczep wątroby może być dobrą opcją u niektórych chorych z nieoperacyjnymi przerzutami do wątroby [IV, B], leczenie miejscowe może być rozważane jako terapia alternatywna do resekcji u chorych z resekcyjnymi przerzutami do wątroby [V, C]; terapia adjuwantowa nie jest wskazana w guzach neuroendokrynych G1/G2 [IV, A], jednak w agresywnych guzach neuroendokrynych G3 można rozważyć terapię adjuwantową z chemioterapią na bazie platyny [V, C]; miejscowe leczenie naczyniowe i ablacyjne to opcja leczenia przerzutów do wątroby, również w połączeniu z innymi terapiami systemowymi lub w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym [V, C]; u chorych z neuroendokrynymi guzami hormonalnie nieczynnymi z chorobą ograniczoną do wątroby terapię miejscową można rozważyć jako alternatywę dla leczenia systemowego [IV, B]; leczenie systemowe powinno być stosowane w celu kontroli objawów klinicznych związanych z guzem oraz kontroli wzrostu guza [I, A];

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • IFN-a można rozważyć w leczeniu antyproliferacyjnym, jeśli wykorzystano inne opcje leczenia lub nie są one wykonalne, szczególnie w przypadku guzów neuroendokrynych jelita środkowego, gdzie jest mniej opcji terapeutycznych w porównaniu z guzami neuroendokrynymi trzustki [IV, B]; • strategię „obserwuj i czekaj” można stosować u chorych z niskim Ki-67 (<2%), niewielką masą guza i stabilną chorobą [IV, A]; • ewerolimus jest zatwierdzony przez EMA do leczenia progresywnego rak neuroendokrynego trzustki G1/G2 po wcześniejszej chemioterapii [I, A]; • w zaawansowanych, progresywnych guzach neuroendokrynych trzustki zaleca się stosowanie sunitynibu [I, A]; • stosowanie systemowej chemioterapii zaleca się u chorych z zaawansowanymi guzami neuroendokrynymi trzustki i dowolnych nowotworach neuroendokrynych G3 [II,A]: <ul style="list-style-type: none"> • streptozotocyna / 5-FU zaleca się u chorych z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby i/lub innymi odległymi przerzutami z guzów neuroendokrynych trzustki G1/G2 w chorobie postępującej [II, A]; • temozolomid w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną zaleca się jako alternatywną chemioterapię w guzach neuroendokrynych trzustki [II, B]; • systemowa chemioterapia może być zalecana w przypadku rozległej choroby bez wcześniejszej progresji guza w pNET [II, B]; • cisplatyna lub karboplatyna z etopozydem jest zalecana jako standardowa chemioterapia pierwszej linii w guzach neuroendokrynych G3 [III, A], nie ma ustalonej terapii drugiej linii, ale można rozważyć schematy FOLFIRI, FOLFOX i CAPTEM±bewacyzumab [IV, B]; • PRRT jest zalecana jako terapia drugiej linii u chorych z guzami neuroendokrynymi jelita środkowego z progresją choroby po terapii analogami somatostatyny, którzy spełniają ogólne wymagania PRRT [I, A]; • DOTATATE ¹⁷⁷Lu jest opcją terapeutyczną dla chorych z guzami neuroendokrynymi jelita środkowego [I, A] i trzustki [III, A]; • u wyselekcjonowanych chorych z guzami neuroendokrynymi G3 można rozważyć PRRT [IV, C]. <p>Nowotwory nadnerczy</p> <ul style="list-style-type: none"> • częściowe usunięcie masy guza nowotworowego (tylko u wybranych chorych np. z dużym nadmiarem hormonów); • brak wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej: <ul style="list-style-type: none"> • mitotan ± terapie miejscowe (RT, ablacja prądem o częstotliwości radiowej, krioablacja, ablacja mikrofalowa (chemo-)embolizacja), w razie progresji mitotan + etopozyd + terapie miejscowe; • mitotan + etopozyd, w razie progresji rozważyć dodatkową terapię i włączenie do badań klinicznych; • nawrót podczas adiuwantowego podawania mitotanu: <ul style="list-style-type: none"> • mitotan + etopozyd, w razie progresji rozważyć dodatkową terapię i włączenie do badań klinicznych; • mitotan + terapie miejscowe (RT, ablacja prądem o częstotliwości radiowej, krioablacja, ablacja mikrofalowa (chemo-)embolizacja), w razie progresji mitotan + etopozyd.
NCCN	Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> U chorych na lokalnie zaawansowane lub przerzutowe guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego, w przypadku, gdy wystąpiła progresja preferowaną opcją leczenia jest ewerolimus lub PRRT z lutaterą (Lu¹⁷⁷-dotatate)⁸² [2A], terapia ukierunkowana na wątrobę [2A], paliatywna RT (objawowe przerzuty do kości) [2A] lub chemioterapia cytotoksyczna [kategoria 3] jeśli inne opcje leczenia są niedostępne. <p>Guzy neuroendokrynne płuc i grasicy</p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych na nieresekcyjne guzy neuroendokrynne oskrzelowo-płucne lub grasicy preferowaną opcją leczenia w II linii jest udział w badaniu klinicznym, PRRT z lutaterą (jeśli wystąpiła progresja po oktreotydzie/lanreotydzie) lub rozważenie innej terapii z rekomendowanych w I linii leczenia; U chorych na guzy neuroendokrynne oskrzelowo-płucne lub grasicy z odległymi przerzutami preferowaną opcją leczenia jest ewerolimus [kategoria 1], oktreotyd lub lanreotyd (jeśli SSR-pozytywny i z objawami ze strony układu hormonalnego) lub badanie kliniczne lub PRRT z lutatherą (jeśli SSTR-dodatni i progresja po oktreotydzie LAR lub lanreotydzie) lub CIS+ETO lub KAR+ETO lub TEM±KAP. <p>Guzy neuroendokrynne trzustki</p> <p>U chorych na lokalnie zaawansowane i/lub przerzutowe guzy neuroendokrynne trzustki preferowaną opcją leczenia jest [2A, chyba że wskazano inaczej]:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne; ewerolimus w dawce 10 mg/d [kategoria 1 w przypadku progresji]; oktreotyd lub lanreotyd (jeśli SSR-pozytywny); sunitinib w dawce 37,5mg/d [kategoria 1 w przypadku progresji]; TEM+KAP (preferowane, gdy wymagana jest odpowiedź guza na objawy lub zmniejszenie objętości); PRRT z lutatherą (jeśli SSR-pozytywny i progresja po oktreotydzie lub lanreotydzie); inna terapia cytotoksyczna; belzutifanu w przypadku zarodkowej zmiany VHL u chorych z postępującą chorobą; terapia ukierunkowana na wątrobę w przypadku choroby z przewagą wątroby; paliatywna radioterapia w objawowych przerzutach do kości. <p>Pozostałe rekomendacje w przypadku chorych z masywną, objawową i/lub postępującą chorobą obejmują chemioterapię cytotoksyczną opartą na [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5-FU+DOK+STZ; STZ+DOK; STZ+5-FU;

⁸² (jeśli SSTR-dodatni i progresja po oktreotydzie LAR lub lanreotydzie) [kategoria 1 dla postępujących guzów jelita środkowego]

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX (LEU+ 5-FU+OKS); • CAPEOX (KAP+OKS). <p><u>Lokoregionalny nieoperacyjny/przerzutowy rak kory nadnerczy [2A]</u> Terapia ogólnoustrojowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: CIS + ETO ± DOK ± mitotan, KAR + ETO ± DOK ± mitotan; • inne rekomendowane: pembrolizumab ± mitotan, monoterapia mitotaniem; • użyteczne w pewnych okolicznościach: streptozocyna ± mitotan. <p><u>Lokalnie nieoperacyjny nerwiak przyzwojowy / guz chromochłonny [2A]</u> Terapia ogólnoustrojowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne (preferowane); • skany po podaniu analogów somatostatyny (SSA) (oktreotyd LAR lub lanreotyd); • sunitynib 37,5 mg raz na dobę; • HSA jobenguan I 131 lub inny 131I-MIBG (wymaga wcześniejszego pozytywnego wyniku badania MIBG); • PRRT z 177Lu (jeśli rak SSTR-dodatni). <p><u>Nerwiak przyzwojowy / guz chromochłonny z odległymi przerzutami [2A]</u> Terapia ogólnoustrojowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne (preferowane); • SSA (oktreotyd LAR lub lanreotyd); • sunitynib 37,5 mg raz na dobę • chemioterapia ogólnoustrojowa (np. CVD (cyklofosamid, winkrystyna i dakarbazyna) lub temozolomid); • HSA jobenguan I 131 lub inny 131I-MIBG (wymaga wcześniejszego pozytywnego wyniku badania MIBG); • PRRT z 177Lu (jeśli rak SSTR-dodatni).
	Neuroblastoma
PTOK	<p><u>Wskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • najczęstszym wskazaniem do transplantacji allogenicznych (alloHSCT) są białaczki oraz zespoły mielodysplastyczne; • najczęstszym wskazaniem do transplantacji autologicznych (autoHSCT) są chłoniaki (zwłaszcza szpiczak plazmocytowy); • alloHSCT stosuje się u dzieci głównie w ostrych białaczkach w pierwszej remisji z dużym ryzykiem nawrotu oraz w drugiej i kolejnej remisji, a także u chorych na chłoniaki nieziarnicze z chemiowrażliwym nawrotem choroby • autoHSCT jest standardową metodą leczenia wybranych chorych z mięsakiem Ewinga i nerwiakiem zarodkowym (neuroblastoma);

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> postępowanie bezpośrednio przed HSCT ma na celu zwalczenie nowotworu (w przypadku alloHSCT dodatkowo wywołanie stanu immunoablacji umożliwiającego wszczep); leczenie obejmuje napromienianie całego ciała w skojarzeniu z chemioterapią (np. cyklofosfamid) lub wyłącznie duże dawki chemioterapii; w przypadku chorych na nerwiaka zarodkowego z chemiowrażliwym nawrotem autoHSCT jest opcją kliniczną, a w III linii terapii w przypadku wystąpienia oporności autoHSCT stanowi standardowe postępowanie terapeutyczne; w przypadku niepowodzenia mobilizacji (10–40% pobrań autologicznych), podejmuje się kolejną próbę z wykorzystaniem innego protokołu (np. G-CSF w skojarzeniu z pleryksaforem) lub rozważa się pobranie materiału przeszczepowego ze szpiku kostnego.
GPOH	<p>W wytycznych GPOH podano informację, zgodnie z którą leczenie dorosłych chorych na neuroblastomę powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi dla dzieci, przy czym w pierwszych dwóch cyklach leczenia należy rozważyć zmniejszenie dawki do 80% w zależności od stanu sprawności i ogólnego stanu chorego.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie podtrzymujące po chemioterapii indukcyjnej nie jest standardowym leczeniem u chorych z grupy średniego ryzyka. nie stwierdzono skuteczności izotretynoiny w leczeniu chorych z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka; nie zaleca się stosowania chemioterapii podtrzymującej u chorych z grupy średniego ryzyka po zakończeniu chemioterapii; <p><u>Chemioterapia mieloablacyjna i przeszczep komórek macierzystych (w przypadku chorych z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w randomizowanych badaniach klinicznych uzyskano lepsze wyniki po chemioterapii mieloablacyjnej z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych; pozytywna selekcja CD34 standardem w udanych badaniach klinicznych dotyczących nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka i dlatego jest zalecana; stosowanie pleryksaforu należy rozważać tylko w przypadku słabej mobilizacji po chemioterapii i G-CSF.
PDQ	<p>Nawracający neuroblastoma u chorych wysokiego ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> Każdy nawrót u chorych początkowo sklasyfikowanych jako wysokiego ryzyka oznacza bardzo złe rokowanie; Można rozważyć włączenie chorych do badań klinicznych; Opiekę paliatywną należy rozważyć w planie leczenia chorych; Opcje leczenia obejmują: <ul style="list-style-type: none"> ChT w skojarzeniu z immunoterapią⁸³: temozolomid, irynotekan i dinutuksymab;

⁸³ Chemioterapia połączona z immunoterapią daje najlepszy wskaźnik odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wysokiego ryzyka z progresją choroby

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • Metajodobenzylguanidyna-131I (131I-MIBG) w monoterapii, lub w połączeniu z inną terapią lub po przeszczepieniu komórek macierzystych; • Inhibitory ALK, tj. kryzotynib dla chorych z mutacjami ALK; • ChT: topotekan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub etopozydem oraz temozolomid z irynotekanem; • Immunoterapia. <p>Nawracający neuroblastoma w OUN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nawroty OUN prawie zawsze prowadzą do zgonu, a mediana czasu do zgonu wynosi 6 miesięcy; • Chorzy z izolowanymi nawrotami OUN mogą być w stanie osiągnąć długoterminowe przeżycie; • Opcje leczenia obejmują: <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chirurgiczne i RT; • ChT (w tym schematy zawierające temozolomid) w skojarzeniu z operacją i RT; • Nowe podejścia terapeutyczne; • Obecne metody leczenia ogólnie obejmują eliminację masywnych i mikroskopijnych pozostałości choroby w OUN oraz minimalnej pozostałości choroby ogólnoustrojowej, która może zwiastować dalsze nawroty. Interwencje neurochirurgiczne służą zmniejszeniu obrzęku, opanowaniu krwotoku i usunięciu guza o dużych rozmiarach przed rozpoczęciem terapii.
Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP)	
PTOK	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku chorych, u których ustalenie pierwotnego umiejscowienia nowotworu nie jest możliwe, wybór metody leczenia zależy od typu histologicznego, liczby zajętych okolic i liczby przerzutów oraz ich topografii anatomicznej; • Leczenie chirurgiczne można rozważyć w przypadku braku ustalenia umiejscowienia pierwotnego nowotworu i niewielkiego zasięgu przerzutów, szczególnie w przypadku izolowanych zmian w skórze i tkance podskórnej oraz obwodowych węzłach chłonnych, a także u chorych z pojedynczym przerzutem w wątrobie lub płucach. • ChT powinno być ograniczone do chorych z objawami klinicznymi, u których jednocześnie stwierdza się zadowalający stan sprawności (stopień 0 i 1 wg skali Zubroda). Warunkiem podejmowania terapii jest również możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi. <p>Rak gruczołowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>węzły chłonne szyjne</u>: leczenie jak w raku głowy i szyi; • <u>węzły chłonne nadobojczykowe</u>: wycięcie węzłów chłonnych/RT; • <u>śródpiersie</u>: leczenie zgodne ze stosowanym w nowotworach zarodkowych z grupy wysokiego ryzyka u osób <40. r.ż. i >40. r.ż.; • <u>gruzki w płucach</u>: leczenie objawowe lub ChT, w miarę możliwości badania kliniczne, wycięcie dla pojedynczego guzka; • <u>wysięk w jamie opłucnej</u>: leczenie miejscowe, leczenie zgodne ze stosowanym w raku piersi ER/PgR (+), leczenie zgodne ze stosowanym w guzkach płucnych; • <u>wysięk w jamie otrzewnej</u>: leczenie zgodne ze stosowanym w raku jajnika - typ histologiczny jak w raku jajnika ± podwyższone stężenie CA-125, leczenie objawowe lub ChT (w miarę możliwości badania kliniczne) - inne sytuacje;

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>węzły chłonne zaotrzewnowe</u>: typ histologiczny raka zarodkowego: leczenie zgodne ze stosowanym w nowotworach zarodkowych z grupy wysokiego ryzyka, inne: chirurgia ± RT; • <u>węzły chłonne pachwinowe</u>: wycięcie węzłów chłonnych + RT (przerzuty - przynajmniej 2 węzły chłonne lub naciekanie torebki węzłów chłonnych) ± ChT; • <u>wątroba</u>: zmiany niemożliwe do wycięcia lub obecność przeciwwskazań pozachirurgicznych ± CTH; • <u>mózg</u>: leczenie zgodne ze stosowanym w przerzutach w OUN; • <u>kości</u>: chirurgia i/lub RT dla pojedynczych zmian bolesnych lub zagrażających złamaniem kości podporowych, hormonoterapia - mnogie zmiany u chorych z ER/PgR (+) lub podwyższone stężenie PSA (mężczyźni), ChT w szczególnych sytuacjach. <p>Rak płaskonabłonkowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>węzły chłonne szyjne</u>: leczenie jak w raku głowy i szyi; • <u>węzły chłonne pachowe</u>: wycięcie węzłów chłonnych ± RT (przerzuty - przynajmniej 2 węzły chłonne lub naciekanie torebki węzłów chłonnych) ± ChT; • <u>węzły chłonne nadobojczykowe</u>: zmiany jednostronne: wycięcie węzłów chłonnych/RT, leczenie objawowe lub ChT (w miarę możliwości badania kliniczne); • <u>śródpierście</u>: leczenie zgodne ze stosowanym w niedrobnokomórkowym raku płuca; • <u>mnogie guzki w płucach</u>: leczenie objawowe lub ChT (w miarę możliwości badania kliniczne); • <u>pojedyncze guzki w płucach</u>: wycięcie; • <u>wysiłek w jamie opłucnej</u>: leczenie objawowe lub ChT (w miarę możliwości badania kliniczne); • <u>węzły chłonne pachwinowe</u>: wycięcie węzłów chłonnych ± RT (przerzuty - przynajmniej 2 węzły chłonne lub naciekanie torebki węzłów chłonnych) ± ChT; • <u>kości</u>: chirurgia i/lub RT: pojedyncze zmiany bolesne lub zagrażające złamaniem kości podporowych; • <u>mózg</u>: leczenie zgodne ze stosowanym w przerzutach w OUN; <p>Rak z cechami neuroendokrynnymi</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>węzły chłonne szyjne</u>: leczenie jak w raku głowy i szyi; • <u>węzły chłonne nadobojczykowe</u>: zmiany jednostronne: chirurgia i/lub RT + ChT, zmiany obustronne: ChT; • <u>węzły chłonne pachwinowe</u>: zmiany jednostronne: chirurgia i/lub RT + ChT, zmiany obustronne: ChT; • <u>śródpierście</u>: zmiany jednostronne: chirurgia i/lub RT + ChT, zmiany obustronne: ChT; • <u>mnogie guzki w płucach</u>: leczenie zgodne ze stosowanym w niedrobnokomórkowym raku płuca; • <u>pojedyncze guzki w płucach</u>: wycięcie; • <u>wątroba</u>: zmiany nieresekcyjne: ChT/leczenie regionalne lub leczenie paliatywne (farmakologiczne łagodzenie objawów hipersekcji);

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> kości: ChT + RT; mózg: leczenie zgodne ze stosowanym w przerzutach w OUN.
ESMO	<p>Nowotwory CUP o niekorzystnym rokowaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z nowo rozpoznany niekorzystnym CUP i odpowiednim ogólnym stanem sprawności jako standard postępowania zaleca się stosowanie podwójnej ChT opartej na pochodnych platyny [III, B]; brak dowodów wysokiej jakości, że terapia ukierunkowana na profilowanie ekspresji genów prowadzi do poprawy wyników chorych. Nie zaleca się takich strategii poza badaniami klinicznymi [II, D]; u chorych z CUP przypominającym raka jajnika i okrężnicy oraz izolowanym rakiem otrzewnej opcją może być ocena pod kątem peritonektomii bez chemioterapii dootrzewnowa w hipertermii [IV, C]; chorych należy zachęcać do udziału w badaniach klinicznych [V, A]; u chorych na CUP z dodatnim wynikiem fuzji NTRK zaleca się leczenie inhibitorem NTRK [III, A]; jeśli nie są dostępne badania kliniczne w ramach drugiego rzutu jako opcje alternatywne można rozważyć leczenie ukierunkowane molekularnie i inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego [V, C]; chorzy z niekorzystnymi CUP z MSI-H lub dMMR mogą otrzymać leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych w II linii [III, B]; chorzy z niekorzystnym CUP z TMB-H mogą w II linii być leczeni inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych [III, B]; u chorych z niekorzystnym CUP z wysokim poziomem PD-L1 w II linii opcją może być leczenie inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego [III, C].
NCCN	<p>Zlokalizowany gruczolakorak lub rak nieokreślony inaczej (NOS) [2A]</p> <ul style="list-style-type: none"> głowy i szyi: zalecenia wg wytycznych NCCN dla leczenia raka głowy i szyi; nadobojczykowy: zalecenia wg wytycznych NCCN dla leczenia raka głowy i szyi i/lub nowotworów CUP; pachowy: zalecenia wg wytycznych NCCN dla raka piersi (u osób z nienaruszoną tkanką piersi, w tym ginekomastią) oraz wycięcie pachowych węzłów chłonnych (u osób z prostatą lub po prostatektomii), rozważyć RT oraz terapię ogólnoustrojową (jeśli wskazane klinicznie) śródpierście: rozważyć dodatkową konsultację z patologiem oraz <ul style="list-style-type: none"> chorzy <40 lat: zalecenia wg wytycznych NCCN dla guza zarodkowy niskiego ryzyka zgodnie lub guza zarodkowego⁸⁴; chorzy 40- <50 lat: zalecenia jak u chorych <40 lat oraz zalecenia wg wytycznych NCCN dla niedrobnokomórkowego raka płuc; chorzy ≥50 lat: zalecenia wg wytycznych NCCN dla niedrobnokomórkowego raka płuc.

⁸⁴ Dokumenty NCCN wydane dla raka jajnika i jądra

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>guzy płuc</u>: w przypadku całkowitej resekcji rozważyć operację, badanie kliniczne (preferowane), rozważyć terapię ogólnoustrojową, kontrola objawów, tereotaktyczna RT ciała (SBRT); • <u>wysięk opłucnowy</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ dodatni wynik dla markerów raka piersi: zalecenia wg wytycznych NCCN dla raka piersi; ○ inne: badanie kliniczne (preferowane), rozważyć terapię ogólnoustrojową, kontrola objawów; • <u>otrzewnowy/wodobrzusze</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ histologia zgodna z rakiem jajnika: zalecenia wg wytycznych NCCN dla raka jajnika; ○ inne: badanie kliniczne (preferowane), rozważyć terapię ogólnoustrojową, kontrola objawów; • <u>masa zaotrzewnowa</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ histologia zgodna z guzem zarodkowym: zalecenia wg wytycznych NCCN dla guza zarodkowy niskiego ryzyka zgodnie lub guza zarodkowego; ○ histologia komórek innych niż zarodkowe: operacja i/lub RT, u wybranych chorych rozważyć terapię ogólnoustrojową; • <u>pachwinowy</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ jednostronny: wycięcie węzła chłonnego, RT (jeśli wskazane) ± terapia ogólnoustrojowa; ○ obustronny: obustronne wycięcie węzłów chłonnych, RT (jeśli wskazane) ± terapia systemowa [kategoria 2B dla samej RT]; • <u>wątroby</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>nieresekcyjny</u>: leczenie jak w chorobie rozsianej i/lub rozważyć opcje terapii lokoregionalnej (wg wytycznych NCCN dla raka wątroby i dróg żółciowych); ○ <u>resekcyjny</u>: operacja ± terapia systemowa, jeśli operacja jest medycznie przeciwwskazana, podejście jak w nieresekcyjnym; • <u>kości, izolowana zmiana lub bolesna zmiana lub zmiana z możliwością złamania w obszarze poddawanym obciążeniu</u>: operacja nieuchronnie zbliżającego się złamania (u chorych w dobrym stanie sprawności) i/lub RT; • <u>mózgu</u>: zalecenia wg wytycznych NCCN dla nowotworów OUN w przypadku przerzutów do OUN; • <u>rozsiane przerzuty</u>: kontrola objawów, badania kliniczne (preferowane), terapia ogólnoustrojowa w trybie indywidualnym, podejścia specjalistyczne. <p><u>Terapia ogólnoustrojowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: paklitaksel i KAR, GEM i CIS, capeOX, mFOLFOX6, FOLFIRI; • inne rekomendowane: DOC i KAR, GEM i DOC, DOC i CIS, Irynotekan i KAR, Kapecytabina (można podawać z równoczesną RT), 5-FU (można podawać z równoczesną RT); • użyteczne w pewnych okolicznościach: paklitaksel, KAR i ETO (tylko dla chorych w stanie sprawności ECOG 0–1), irynotekan i GEM, FOLFIRINOX (tylko dla chorych w stanie sprawności ECOG 0–1), mFOLFIRINOX (tylko dla chorych w stanie sprawności ECOG 0–1), PEM (tylko w przypadku

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<p>guzów dMMR/MSI-H lub TMB-H [≥ 10 mut/Mb]), dostarlimab-gxly (tylko w guzach dMMR/MSI-H)⁸⁵, selperkatynib (tylko w guzach z fuzją genu RET)⁸⁶.</p> <p>Specyficzny dla miejsca rak płaskonabłonkowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>głowy i szyi, nadobojczykowy</u>: postępowanie jak w zlokalizowanym gruczolakoraku lub raku NOS; • <u>pachowy</u>: wycięcie węzłów chłonnych, RT (jeśli wskazane) \pm terapia ogólnoustrojowa; • <u>śródpierście</u>: zalecenia wg wytycznych NCCN dla NDRP; • <u>liczne guzy płuc oraz wysięk opłucnowy</u>: badanie kliniczne (preferowane), terapia ogólnoustrojowa, kontrola objawów; • <u>pachwinowy</u>: postępowanie jak w zlokalizowanym gruczolakoraku lub raku NOS; • <u>kości</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ izolowana zmiana lub bolesna zmiana lub zmiana z możliwością złamania w obszarze poddawanym obciążeniu: postępowanie jak w zlokalizowanym gruczolakoraku lub raku NOS; ○ wiele zmian: postępowanie jak w przypadku rozsianych przerzutów; • <u>mózgu</u>: postępowanie jak w zlokalizowanym gruczolakoraku lub raku NOS; • <u>rozsiane przerzuty</u>: kontrola objawów, badania kliniczne (preferowane), terapia ogólnoustrojowa w trybie indywidualnym, podejścia specjalistyczne. <p><u>Terapia ogólnoustrojowa</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: paklitaksel i KAR, mFOLFOX6; • inne rekomendowane: GEM and CIS, KAP (można podawać z równoczesną RT), 5-FU (można podawać z równoczesną RT), paclitaksel and CIS, DOC and KAR, DOC and CIS, CIS and 5-FU (można podawać z równoczesną RT); • użyteczne w pewnych okolicznościach: DOC, CIS, 5-FU (tylko dla chorych w stanie sprawności ECOG 0–1), PEM (tylko w przypadku guzów dMMR/MSI-H lub TMB-H [≥ 10 mut/Mb]), selperkatynib (tylko w guzach z fuzją genu RET)⁸⁷.
Przerzuty do OUN	

⁸⁵ Dla chorych z nawracającymi lub zaawansowanymi nowotworami, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po wcześniejszym leczeniu i którzy nie mają zadowalających alternatywnych opcji leczenia. Należy zauważyć, że chorzy, którzy otrzymali wcześniej terapię inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego, zostali wykluczeni z badania klinicznego dostarlimab-gxly

⁸⁶ Dla chorych z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi, u których nastąpiła progresja podczas lub po wcześniejszym leczeniu systemowym lub którzy nie mają zadowalających alternatywnych opcji leczenia

⁸⁷ Dla chorych z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi, u których nastąpiła progresja podczas lub po wcześniejszym leczeniu systemowym lub którzy nie mają zadowalających alternatywnych opcji leczenia

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
PTOK	<p>Nowotwory przerzutowe do mózgu</p> <ul style="list-style-type: none"> wybór metody zależy od stanu ogólnego, charakteru i stanu kontroli guza pierwotnego, czasu od zakończenia leczenia I linii, obecności innych przerzutów odległych, liczby i lokalizacji przerzutów w mózgu oraz spodziewanego czasu przeżycia; <u>leczenie chirurgiczne</u>: w przypadku pojedynczych lub nielicznych ognisk przerzutowych, dostępnych operacyjnie bez dużego ryzyka powikłań. Jeżeli zmianę usunięto doszczętnie i zapewniono możliwość regularnych obrazowych badań kontrolnych, dopuszczalna jest wyłączna obserwacja; <u>radioterapia</u>: <ul style="list-style-type: none"> paliatywne napromieniowanie całego mózgu u chorych z nowotworem z szybką dynamiką wzrostu i krótkim czsem od pierwotnego leczenia (kilka miesięcy); SRCH w przypadku pojedynczych lub nielicznych i niezbyt rozległych (<3 cm) zmian, zwłaszcza położonych w głębokich strukturach mózgu, jednorazowe dawki w SRCH wynoszą od kilkunastu do 24 Gy i zależą od średnicy guza przerzutowego; najczęstszą metodą zachowawczego leczenia przerzutów do mózgu jest frakcjonowana RT, zazwyczaj w dawce 30 Gy we frakcjach po 3 Gy lub u chorych w upośledzonym stanie ogólnym i z gorszym rokowaniem - 20 Gy we frakcjach po 4 Gy. W tym ostatnim przypadku, gdy uzyska się poprawę lub stabilizację, możliwe jest powtórzenie serii napromieniania po upływie 3–4 tygodni; napromienianie całego mózgu po leczeniu chirurgicznym zmian przerzutowych nie jest postępowaniem rutynowym u wszystkich chorych. Z leczenia skojarzonego (chirurgia lub SRCH + napromienianie całego mózgu) korzyści odnoszą chorzy z pojedynczym przerzutem i chorzy należący do I grupy według klasyfikacji RPA; <u>chemioterapia</u>: w nowotworach wrażliwych na chemioterapię (np. drobnokomórkowy rak płuca, rak piersi, nowotwory zarodkowe, ciężowa choroba trofoblastyczna) możliwe jest zastosowanie ChT, która może być alternatywą dla RT.
ESMO	<p>Rozpoznanie przerzutów do mózgu (progresja lub nawrót choroby)</p> <ul style="list-style-type: none"> opieka paliatywna lub opcje określone na podstawie stanu sprawności, funkcji neurologicznej, rodzaju progresji OUN i wcześniejszego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> operacja, po której następuje radiochirurgia stereotaktyczna/radioterapia stereotaktyczna; radiochirurgia stereotaktyczna/radioterapia stereotaktyczna; farmakoterapia ogólnoustrojowa; RT całego mózgu, jeśli nie była wcześniej wykonywana; chirurgia paliatywna, jeśli przerzuty są duże, zwłaszcza w tylnym dole czaszki.

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
<p>NCCN</p>	<p>Ograniczone przerzuty do mózgu w MRI⁸⁸ [2A]</p> <ul style="list-style-type: none"> rozsziana choroba ogólnoustrojowa ze słabymi możliwościami leczenia ogólnoustrojowego: HA-WBRT + memantynel lub SRS u wybranych chorych lub WBRT bez HA ± memantinel lub rozważyć leczenie paliatywne/BSC nowo rozpoznana lub stabilna choroba ogólnoustrojowa lub istnieją rozsądne opcje leczenia ogólnoustrojowego: SRS (preferowany) lub HA-WBRT + memantinel (jeśli kwalifikuje się) lub WBRT bez HA ± memantynel <p>Rozległe przerzuty do mózgu w CT lub MRI [2A]</p> <ul style="list-style-type: none"> I linia: HA-WBRT + memantyna (jeśli kwalifikuje się) lub WBRT bez HA ± memantyna lub SRS lub terapia ogólnoustrojowa <p>Nawrót choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> po wykryciu nawrotu zmiany należy w miarę możliwości dokonać resekcji, a następnie wykonać RT; chorzy nieresekcyjni powinni otrzymać RT; terapia ogólnoustrojowa jest zarezerwowana dla chorych z nieresekcyjnym nawrotem choroby, opornym na RT; obserwacja jest opcją, jeśli nie ma klinicznych wskazań do leczenia.
<p>Guzy OUN w populacji pediatrycznej</p>	
<p>PTOK</p>	<p>Poniżej opisano wytyczne dla postępowania w przypadku rdzeniaków płodowych, gwiaździaków włosowatokomórkowych oraz wyściółczaków ponieważ występują one głównie u dzieci i młodzieży.</p> <p>Rdzeniak płodowy</p>

⁸⁸ W przypadku wtórnego chłoniaka OUN leczenie może obejmować leczenie ogólnoustrojowe, RT całego mózgu lub ogniskową, albo ich kombinację

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> leczenie chirurgiczne, którego celem jest doszczętne usunięcie guza z dostępu przez kraniotomię podpotyliczną, powinno umożliwić swobodny przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego; radioterapia: pooperacyjna, w każdym przypadku rdzeniaka płodowego (niezależnie od zakresu resekcji), u niemowląt i małych dzieci najczęściej po operacji stosuje się ChT; chemioterapia: rozważyć w przypadku występowania niekorzystnych czynników rokowniczych (niedostateczna doszczętność zabiegu chirurgicznego resekcji (<75%), obecność przerzutów w obrębie lub poza OUN, histologiczny wariant anaplastyczny lub wielokomórkowy, lokalizacja ponadnamiotowa); <ul style="list-style-type: none"> aktywne leki cytotoksyczne: lomustynę, karmustynę, prokarbazynę, WIN, melfalan, CIS, metotreksat, KAR i ETO. Zaleca się schematy wielolekowe z wymienionych leków oraz kortykosteroidów. <p>Gwiaździak włosowatokomórkowy (G I)</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie chirurgiczne: należy dążyć do możliwie największego zakresu usunięcia guza przy jednoczesnym zachowaniu funkcji neurologicznych, technika wycięcia zależy od położenia nowotworu oraz dostępności metod wspomagających resekcję i bezpieczeństwo zabiegu; radioterapia: zaleca się stosowanie techniki RT 3D lub stereotaktyczna radioterapia frakcjonowana. <p>Wyściółczaki</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie chirurgiczne: celem powinno być makroskopowo doszczętne usunięcie guza z maksymalnym zachowaniem funkcji neurologicznych. Technika leczenia jest uzależniona od lokalizacji nowotworu; radioterapia: pooperacyjna RT jest wskazana we wszystkich przypadkach wyściółczaków; chemioterapia: schematy takie jak w gwiaździakach, wskazane w przypadku progresji guza po wyczerpaniu możliwości leczenia chirurgicznego i RTH.
ESMO	<p>Jak wskazano w dokumencie ESMO, w dzieciństwie występują głównie glejaki stopnia I, jednakże w niniejszym dokumencie przedstawiono praktykę postępowania w leczeniu glejaków stopnia II-IV, w związku z czym odstępiono od przedstawienia tych zaleceń.</p>
NCCN	<p>Rozsiane glejaki o wysokim stopniu złośliwości w populacji pediatrycznej</p> <ul style="list-style-type: none"> wszyscy chorzy powinni znajdować się pod opieką multidyscyplinarnego zespołu z doświadczeniem w leczeniu guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN)⁸⁹ [2A]; leczenie rozlanych glejaków o wysokim stopniu złośliwości u dzieci często obejmuje operację⁹⁰, RT i chemioterapię [2A];

⁸⁹ Zdecydowanie zaleca się powołanie multidyscyplinarnego zespołu, który obejmuje onkologów dziecięcych/neuroonkologów, onkologów zajmujących się radioterapią dziecięcą, patologów z doświadczeniem w neuropatologii i patologii molekularnej, neuroradiologów dziecięcych i neurochirurgów dziecięcych

⁹⁰ Celem jest bezpieczne zmniejszenie wpływu masy guza i uzyskanie odpowiedniej tkanki do klasyfikacji histologicznej i molekularnej

Wytyczne	Rodzaj nowotworu
	<p>Nawracające i postępujące rozsiane glejaki o wysokim stopniu złośliwości⁹¹(miejscowe, rozsiane lub wielokrotne, resekcyjne lub nieresekcyjne) [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne (preferowane) lub • operacja objawowej, dużej zmiany i/lub • ChT i/lub • terapia celowana w oparciu o typ molekularny guza (zaleca się hamowanie RAF i MEK w guzach z mutacją <i>BRAF V600E</i> oraz <i>inhibitory TRK w guzach z fuzją genu NTRK</i>) i/lub • ponowne napromienianie i/lub • leczenie paliatywne/BSC w przypadku złego stanu sprawności <p>Terapia ogólnoustrojowa w nowotworach OUN u dzieci (dla chorych, którzy nie biorą udziału w badaniach klinicznych) [2A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia adjuwantowa <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>opcje preferowane</u>: RT w skojarzeniu z temozolomidem (TMZ) lub z adjuwantowym TMZ lub z lomustyną; ○ <u>inne zalecane</u>: RT + jednoczesny TMZ + adjuwantowy TMZ, u chorych <3 r.ż. ChT (CFO / WIN / CIS / ETO oraz WIN / KAR / TMZ), terapia celowana, m.in.: dabrafenib lub trametytib i wemurafenib dla mutacji <i>BRAF V600E</i>, niwolumab i pembrolizumab dla guzów hipermutantnych (ang. <i>hypermutant tumor</i>), larotrektytib, <i>entrektytib dla fuzji genów NTRK</i>; ○ <u>użyteczne w pewnych okolicznościach</u>: RT ± z jednoczesnym TMZ + adjuwantowa terapia celowana (jak opisano powyżej). • Choroba nawracająca lub postępująca <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>opcje preferowane</u>: terapia celowana m.in.: dabrafenib lub trametytib i wemurafenib dla mutacji <i>BRAF V600E</i>, niwolumab i pembrolizumab dla guzów hipermutantnych (ang. <i>hypermutant tumor</i>), larotrektytib, <i>entrektytib dla fuzji genów NTRK</i>; ○ <u>inne zalecane</u>: ponowne napromieniowanie, jeśli możliwe; ○ <u>paliacyjnie</u>: doustny ETO, BEW, nitrozomoczniki (lomustyna lub karmustyna).

PTOK

Jakość naukowych dowodów:

I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)

III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów

⁹¹ Z wyjątkiem skąpodrzewiaka, glejaków z mutacją IDH i kodelowanego 1p/19q lub gwiazdziaka z mutacją IDH

Kategorie rekomendacji:

A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C – Wskazania określone indywidualnie

EP

Poziom 1 – Przegląd systematyczny badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczych przypadków;

Poziom 2 – Badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem;

Poziom 3 – Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/badanie długofalowe;

Poziom 4 – Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi;

Poziom 5 – Argumentacja oparta o mechanizm działania, próby in vitro i eksperymenty zwierzęce, komentarze i opinie eksperckie

PTGO

Kategoria 1 – siła dowodu I lub II (jednomyślność zespołu PTGO tj. co najmniej 85% zgodność członków zespołu)

Kategoria 2A – siła dowodu III (jednomyślność zespołu PTGO)

Kategoria 2B – siła dowodu IV i V (jednomyślność zespołu PTGO) lub siła dowodu III (brak jednomyślności zespołu PTGO)

Kategoria 3 – każda siła dowodu, gdy zespół PTGO uważa, że procedura warunkowo może być zastosowana, ale nie jest właściwa (jednomyślność)

ESMO

Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości wykazującymi korzyści istotne klinicznie – stanowczo rekomendowane

B – rekomendacja oparta na dowodach średniej lub wysokiej jakości wykazującymi ograniczone korzyści kliniczne – ogólnie rekomendowane

C – rekomendacja oparta na dowodach niskiej jakości wskazującymi brak przewagi korzyści klinicznych nad ryzykiem – opcjonalne

D – rekomendacja oparta na dowodach średniej jakości wskazującymi brak skuteczności lub niekorzystne skutki – ogólnie nierekomendowane

E – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości wskazującymi brak skuteczności lub niekorzystne skutki – stanowczo nierekomendowane

I – dowody naukowe z co najmniej 1 dużego randomizowanego badania klinicznego (RCT, ang. *randomized controlled trial*) dobrej jakości (niskie ryzyko błędów metodologicznych) lub z metaanaliz opartych na dobrze zaprojektowanych, homogenicznych randomizowanych badaniach klinicznych

II – dowody naukowe z kilku randomizowanych badań klinicznych z niską próbą z ryzykiem występowania błędów metodologicznych (niska jakość badań) lub z metaanaliz opartych na takich badaniach ze stwierdzoną ich heterogenicznością

III – dowody naukowe z prospektywnych badań kohortowych

IV – dowody naukowe z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych

V – dowody naukowe z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków lub opinii ekspertów

NCCN

Poziom rekomendacji:

1 – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednomyślnego stanowiska NCCN

2A – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednomyślnego stanowiska NCCN

2B – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie stanowiska NCCN

3 – rekomendacja oparta na jakichkolwiek dowodach, brak jednomyślnego stanowiska NCCN, stwierdzającego że interwencja jest właściwa

Wszystkie wskazania mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.

3.7.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Tradycyjnie wybór terapii przeciwnowotworowych zależny był od histologii guza, ale obecnie schemat leczenia można dostosować do specyficznych dla chorego biomarkerów. Rozwój medycyny precyzyjnej i terapii celowanych zrewolucjonizował leczenie nowotworów. Badania wykazały, że do 40% chorych, u których przeprowadzono testy molekularne i wykazano obecność aktywnych biomarkerów odniosło korzyści z zastosowania leku celowanego molekularnie. Ze względu na postęp medycyny precyzyjnej wykorzystanie technologii wykrywających biomarkery stało się standardem w leczeniu różnych nowotworów [Schroader 2019]. Brak jest danych historycznych dotyczących chorych z guzami litymi, u których stwierdzono obecność fuzji NTRK. W związku z tym, biorąc pod uwagę fakt, że fuzje te zostały zidentyfikowane w wielu różnych typach nowotworów oraz że guzy z genami fuzyjnymi cechuje ogólnie złe rokowanie i znaczący poziom agresywności i śmiertelności, uznano, że istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w przypadku typów guzów, w których stwierdza się występowanie fuzji NTRK [EMA 2020].

Mimo że, zmiana standardów w leczeniu onkologicznym rozwija się w kierunku medycyny precyzyjnej, w tym stosowania leków zgodnie z podejściem tumoragnostycznym, to wciąż wiąże się ona z wieloma wyzwaniami. Istnieje rozbieżność między wytycznymi dotyczącymi przeprowadzania testów na obecność biomarkerów, a zastosowaniem ich w praktyce klinicznej, co skutkuje utrudnionym dostępem i nieoptymalnymi wynikami terapii. Przyszły postęp tych terapii będzie wymagał rutynowego dostępu do testów i rozszerzania opcji leczenia w połączeniu ze świadomością, przewidywalnością i strategiami zwalczania mechanizmów oporności [Schroader 2019].

Populacja chorych na raka z fuzją TRK stanowi do 1% wszystkich chorych na raka, przy czym należy zaznaczyć, że w rzadkich typach nowotworów częstość występowania fuzji sięga 90% lub więcej, a niższa częstość, stanowiąca zwykle <1%, jest typowa dla powszechniej występujących nowotworów [Schroader 2019]. Zgodnie z informacjami opisanymi w rozdziale 3.5.2., rokowanie w przypadku chorych z NTRK-dodatnimi guzami litymi w zaawansowanym stadium, dla których nie są dostępne kolejne opcje terapeutyczne jest złe, podobnie jak wskaźniki dotyczące przeżywalności. W przypadku tej populacji chorych stosowane jest głównie leczenie paliatywne, łagodzące objawy, które rzadko prowadzi do wyleczenia [EMA 2020].

Ze względu na fakt, że łączna częstość występowania wszystkich nowotworów rzadkich jest w rzeczywistości wyższa niż w przypadku któregośkolwiek z powszechnych nowotworów, nowotwory rzadkie stanowią istotny problem zdrowia publicznego, a badania na ich temat są obecnie istotnym wyzwaniem. Częstością przeszkodą w uzyskaniu odpowiedniej terapii jest błędna lub późna diagnoza choroby, a podejmowanie decyzji dotyczących leczenia jest dodatkowo utrudnione przez brak dowodów lub brak specjalistycznej wiedzy. Ponadto, dla przemysłu farmaceutycznego priorytetem jest wprowadzanie przede wszystkim produktów z większym potencjałem rynkowym. Z kolei badania akademickie są ograniczone przez niewielkie populacje chorych, co utrudnia wszelkie próby podjęcia badań w ramach jednej instytucji, a więc także uzyskanie wyników badań o odpowiedniej mocy statystycznej [Khakoo 2015]. Przeprowadzanie testów na obecność fuzji onkogenów, takich jak NTRK, powinno stać się częścią rutynowej praktyki klinicznej w chorobach rzadkich, w przypadku których istnieje niezaspokojona potrzeba terapeutyczna [Schroader 2019].

Wśród wielu rodzajów nowotworów rzadkich wymienić można mięsaki tkanek miękkich. To rzadkie guzy, stanowiące <1% przypadków raka u dorosłych, stanowiące niejednorodną grupę nowotworów o zróżnicowanej histologii, w dużej mierze identyfikowane na podstawie zmian genomowych. Ze względu na złożony i niejednorodny charakter choroby, odpowiedź na leczenie chorych z guzami nieoperacyjnymi lub z chorobą dającą przerzuty, pozostaje słaba i wynosi od 14 do 17 miesięcy. Ta niezaspokojona potrzeba i potencjał możliwych do zastosowania zmian, wynikających ze złożoności i dużego zróżnicowania choroby, wymagają przeprowadzenia testów molekularnych i wprowadzenia terapii celowanej [Schroader 2019].

Mimo rozwoju terapii celowanych wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza w kontekście wprowadzenia skutecznej terapii dla chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, wykazujących ekspresję fuzji genów NTRK lub ROS1. Większość obecnie stosowanych leków przeciwnowotworowych nie przenika do OUN. Wynika to głównie z faktu, że leki te są substratami glikoproteiny P (P-gp), która jest kluczowym transporterem znajdującym się na poziomie bariery krew-mózg [Fischer 2020].

Niezaspokojona potrzeba leczenia jest bezsporna, szczególnie w podgrupie chorych z guzami litymi w stopniu zaawansowanym, dla których nie ma dostępnych innych zadowalających opcji leczenia, lub dla których inne opcje leczenia są niedostępne, ze względu na wrażliwość na substancje pomocnicze lub przerzuty do OUN [EMA 2020].

4. Interwencja – entrektytib

Produkt leczniczy Rozlytrek® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 31.07.2020 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Polska Sp. z o.o.

Rozlytrek® dostępny jest w postaci kapsułek twardych w 100 mg i 200 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Rozlytrek®

<p>Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC ⁹²</p>	<p>Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, L01EX14</p>
<p>Działanie leku</p>	<p>Entrektytib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora tropomiozynowego TRKA, TRKB i TRKC (kodowanych przez geny kinazy tyrozynowej receptora neurotroficznego [<i>NTRK</i>] odpowiednio <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i> i <i>NTRK3</i>), protoonkogenowej białkowej kinazy tyrozynowej ROS (<i>ROS1</i>) i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>, ALK) z IC₅₀ o wartości 0,1 do 2 nM. Główny aktywny metabolit entrektytibu - M5, wykazywał w warunkach <i>in vitro</i> podobną siłę działania i aktywność w stosunku do TRK, ROS1 i ALK.</p> <p>Białka fuzyjne, w tym domeny kinaz TRK, ROS1 lub ALK wywierają rakotwórczy potencjał poprzez nadmierną aktywację kaskady sygnałów prowadzącej do nieograniczonej proliferacji komórek. Entrektytib w warunkach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> wykazał działanie hamujące na linie komórek nowotworowych pochodzących z licznych typów guzów, w tym guzów podskórnych i wewnątrzczaszkowych, zawierających geny fuzyjne <i>NTRK</i>, ROS1 i ALK.</p> <p>Wcześniejsze leczenie innymi lekami hamującymi te same kinazy może powodować powstawanie oporności na entrektytib. Mutacje oporności w domenie kinazy TRK zidentyfikowane po odstawieniu entektytibu obejmują <i>NTRK1</i> (G595R, G667C) i <i>NTRK3</i> (G623R, G623E i G623K). Mutacje oporności w domenie kinazy ROS1 zidentyfikowane po przerwaniu stosowania entrektytibu obejmują G2032R, F2004C i F2004I.</p> <p>Nie są znane przyczyny molekularne pierwotnej oporności na entrektytib. W związku z tym nie wiadomo, czy współwystępowanie czynnika onkogenego i fuzji genu <i>NTRK</i> wpływa na skuteczność hamowania TRK.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Rozlytrek® w monoterapii jest wskazany w leczeniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (<i>NTRK</i>, ang. <i>neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>), <ul style="list-style-type: none"> • u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiany lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz • którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora <i>NTRK</i>; • dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych.

⁹² klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna tej stronie internetowej dotyczą podejrzania wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

	<p>2) chorych dorosłych z <i>ROS1</i>-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami <i>ROS1</i>.</p> <p>Przedmiotem niniejszego opracowania jest leczenie guzów litych wykazujących fuzję genu <i>NTRK</i>.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Zalecana dawka dla dorosłych to 600 mg entrektynibu <i>per os</i> raz na dobę. Zalecana dawka u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych wynosi 300 mg/m² pc. entrektynibu raz na dobę.</p> <p>Kapsułki twarde należy połykać w całości i nie należy ich otwierać ani rozpuszczać, gdyż zawartość kapsułki jest bardzo gorzka.</p> <p>Produkt Rozlytrek® można przyjmować z pokarmem lub bez, ale nie należy go przyjmować z grejfrutami lub sokiem grejfrutowym.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p><i>Program lekowy: Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)</i></p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Rozlytrek® powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>Konieczne jest wykonanie zvalidowanego testu w celu wyselekcjonowania chorych z guzami litymi i z obecnością fuzji genu <i>NTRK</i>. Obecność fuzji genu <i>NTRK</i> musi zostać ustalona przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Rozlytrek®.</p> <p>Konieczne jest wykonanie zvalidowanego testu w celu wyselekcjonowania chorych z <i>ROS1</i>-dodatnim NDRP. Obecność <i>ROS1</i> musi zostać ustalona przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Rozlytrek®.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Skuteczność w różnych rodzajach nowotworów</u></p> <p>Działanie leku może się ilościowo różnić w zależności od rodzaju nowotworu, a także w zależności od współistniejących zmian genomowych. Z tego powodu produkt Rozlytrek® powinien być stosowany wyłącznie wtedy, gdy brak zadowalających opcji terapeutycznych (np. dla których nie określono korzyści klinicznych lub gdy wykorzystano te opcje terapeutyczne).</p> <p><u>Zaburzenia poznawcze</u></p> <p>W badaniach klinicznych z produktem Rozlytrek® zgłaszano zaburzenia poznawcze, w tym splątanie, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia pamięci i halucynacje. U chorych w wieku powyżej 65 lat takie zdarzenia występowały częściej niż u młodszych chorych. Należy monitorować chorych pod kątem przedmiotowych objawów zmian poznawczych. Należy poinformować chorych o możliwości wystąpienia zmian poznawczych podczas leczenia produktem Rozlytrek®. Należy pouczyć chorych, by do czasu ustąpienia objawów nie prowadzili pojazdów ani nie używali maszyn, jeśli wystąpią u nich zaburzenia poznawcze.</p> <p><u>Złamania</u></p> <p>Złamania kości zgłaszano u chorych poniżej 12. roku życia i zlokalizowane były w kończynie dolnej (z tendencją do biodra, kości udowej i kości piszczelowej). Złamania kości u chorych należących do populacji dzieci i młodzieży zwykle wystąpiły przy minimalnym urazie lub bez związku z urazem. U trzech chorych wystąpiło więcej niż jedno złamanie, a u 3 przerwano leczenie produktem Rozlytrek® z powodu złamania. Wszyscy chorzy kontynuowali leczenie produktem Rozlytrek®, a wszystkie przypadki złamania, z wyjątkiem jednego, zostały wyleczone.</p> <p><u>Hiperurykemia</u></p> <p>U chorych leczonych entrektynibem obserwowano przypadki hiperurykemii. Stężenie kwasu moczowego w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek®, a następnie badać okresowo w trakcie leczenia. Chorych należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperurykemii. Zależnie od wskazań klinicznych, należy rozpocząć podawanie produktów leczniczych</p>

zmniejszających stężenie moczanów i wstrzymać stosowanie produktu Rozlytrek® w związku z występowaniem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperurykემii. Dawkę produktu Rozlytrek® należy zmodyfikować w zależności od nasilenia tego zaburzenia.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniach klinicznych z produktem Rozlytrek® zgłaszano występowanie zastoinowej niewydolności serca. Działania te obserwowano u chorych z występowaniem choroby serca w wywiadzie lub bez występowania choroby serca w wywiadzie i ustępowały one pod wpływem leczenia lekami moczopędnymi i (lub) zmniejszenia dawki/przerwania leczenia produktem Rozlytrek®. U chorych z objawami lub znanymi czynnikami ryzyka zastoinowej niewydolności serca przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek® należy ocenić frakcję wyrzutową lewej komory. Chorzy otrzymujący produkt Rozlytrek® powinni być starannie monitorowani, a osoby z klinicznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zastoinowej niewydolności serca, w tym z dusznością lub obrzękiem, należy poddać ocenie i leczyć stosownie do sytuacji klinicznej.

Wydłużenie odstępu QTc

U chorych leczonych produktem Rozlytrek® w badaniach klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu QTc. Należy unikać stosowania produktu Rozlytrek® u chorych z odstępem QTc dłuższym niż 450 ms w stanie wyjściowym, u chorych z zespołem wrodzonego długiego odstępu QTc oraz u chorych przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. U chorych z zaburzeniami stężenia elektrolitów, należy wyrównać poziom elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek®. Należy unikać stosowania produktu Rozlytrek® u chorych, u których występują zaburzenia równowagi elektrolitowej lub poważna choroba serca, w tym niedawno przebyty zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dusznica bolesna i bradyarytmie. Jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, potencjalne korzyści płynące z zastosowania produktu Rozlytrek® u chorego z którymkolwiek z tych schorzeń przewyższają potencjalne ryzyko, należy zastosować dodatkowe monitorowanie i rozważyć konsultację ze specjalistą.

Zaleca się wykonanie badania EKG i stężenia elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia oraz po upływie 1 miesiąca leczenia produktem Rozlytrek®. Zaleca się również okresowe monitorowanie zapisu EKG i stężenia elektrolitów przez cały okres trwania leczenia produktem Rozlytrek® zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt Rozlytrek® może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy lek jest przyjmowany przez kobiety w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez okres do 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Rozlytrek®. Partnerzy kobiet w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez okres 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Interakcje z innymi lekami

Jednoczesne podawanie produktu Rozlytrek® i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A powoduje zwiększenie stężenia entrektynibu w osoczu, co może powodować zwiększenie częstości lub ciężkości działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Rozlytrek® oraz silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A u chorych dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. U chorych dorosłych, jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy zmniejszyć dawkę produktu Rozlytrek®.

Podczas leczenia produktem Rozlytrek® należy unikać spożywania grejpfrutów i produktów otrzymywanych z grejpfrutów.

Jednoczesne podawanie produktu Rozlytrek® z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A lub P-gp zmniejsza stężenie entrektynibu w osoczu, co

	<p>może prowadzić do obniżenia skuteczności produktu Rozlytrek® i dlatego należy tego unikać.</p> <p><u>Nietolerancja laktozy</u> Rozlytrek® zawiera laktozę. Chorzy z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.</p> <p><u>Żółcień pomarańczowa FCF (E110)</u> Rozlytrek® 200 mg kapsułki twarde zawiera barwnik żółcień pomarańczową FCF (E110), który może powodować reakcje alergiczne.</p> <p><u>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</u> Kobiety w wieku rozrodczym powinny mieć wykonany test ciąży pod nadzorem medycznym przed rozpoczęciem leczenia, muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki. Kobiety stosujące działające systemowo hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierowe metody mechaniczne. Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Rozlytrek®. Produkt Rozlytrek® nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Należy poinformować kobiety otrzymujące produkt leczniczy Rozlytrek® o jego potencjalnym szkodliwym wpływie na płód. Należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym, by w przypadku zajścia w ciążę skontaktowały się z lekarzem. Należy zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia produktem Rozlytrek®.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u> Produkt leczniczy Rozlytrek® wpływa w stopniu umiarkowanym na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy pouczyć chorych, by nie prowadzili pojazdów, ani nie obsługiwali maszyn do czasu ustąpienia objawów, jeśli podczas leczenia produktem Rozlytrek® wystąpią u nich zaburzenia poznawcze, omdlenia, nieostre widzenie lub zawroty głowy.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Oznaczono czarnym trójkątem – produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany pod kątem nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często (≥1/10) należą: zakażenie płuc[^], zakażenie dróg moczowych (ICD-10^{**}: N39.0), niedokrwistość (ICD-10: D64.9), neutropenia (ICD-10: D70), zwiększenie masy ciała (ICD-10: R63.5), zmniejszenie apetytu (ICD-10: R63.8), zaburzenia smaku (ICD-10: R43.2), zawroty głowy (ICD-10: R42), dyzestezja (ICD-10: R20.8), zaburzenia poznawcze (ICD-10: F06.7), ból głowy (ICD-10: R51), obwodowa neuropatia czuciowa[^], ataksja (ICD-10: R27.0), zaburzenia snu (ICD-10: G47), niewyraźne widzenie (ICD-10: H53.8), niedociśnienie (ICD-10: I95), duszność (ICD-10: R06.0), kaszel (ICD-10: R05), zaparcia (ICD-10: K59.0), biegunka (ICD-10: K59.1), nudności (ICD-10: R11), wymioty (ICD-10: R11), ból brzucha (ICD-10: R10), dysfagia (ICD-10: R13), zwiększenie aktywności AspAT[^], zwiększenie aktywności AlAT[^], wysypka (ICD-10: R21), bóle mięśni (ICD-10: M79.1), bóle stawów (ICD-10: M25.5), osłabienie mięśni (ICD-10: M62.6), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi[^], zatrzymanie moczu (ICD-10: R33), zmęczenie (ICD-10: R53), obrzęk (ICD-10: R60), ból (ICD-10: R53), gorączka (ICD-10: R50.9).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Entrektytib jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu Lekowego B.6.: Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45).</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Rozlytrek®*

**ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

[^] dla wymienionych działań niepożądanych nie odnaleziono adekwatnych kodów ICD10 [Klasyfikacja ICD-10]

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Rozlytrek® [ChPL Rozlytrek®] oraz aktualnego Wykazu leków refundowanych [Obwieszczenie MZ]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania entrektynibu

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rozlytrek® (entrektynib)⁹³ w leczeniu chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej, wydanych przez polskie i zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce) – <http://www.aotm.gov.pl/www/>.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie odnalezionych rekomendacji.

Substancja aktywna	Organizacja	Rok wydania	Decyzja
Rekomendacje zagraniczne			
Entrektynib	SMC	2021	Pozytywna
	NICE	2020	Pozytywna

⁹³ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

Substancja aktywna	Organizacja	Rok wydania	Decyzja
	AWMSG	2020	Pozytywna*
	CADTH	2022	Pozytywna warunkowo
	G-BA	2021	Brak rekomendacji
	HAS	2021	Negatywna
Rekomendacje AOTMiT⁹⁴			
Entrektytib	AOTMiT ORP	2021	Pozytywna

*spełniono kryteria wykluczenia ze względu na opublikowanie rekomendacji NICE, w związku z czym AWMSG nie przeprowadził odrębnej oceny i przyjął pozytywną rekomendacją wydaną przez NICE

W wyniku przeszukania odnaleziono 5 rekomendacji zagranicznych, 1 rekomendację wydaną przez AOTMiT oraz 1 informację na temat procesów refundacyjnych dotyczących entrektytibu [AWMSG 2020]. Cztery z odnalezionych dokumentów zawierało pozytywną rekomendację, dwa rekomendację pozytywną warunkowo i dwa rekomendację negatywną.

Spośród odnalezionych dokumentów większość dotyczyła objęcia refundacją entrektytibu w populacji chorych zgodnej z zapisami *ChPL Rozlytrek®*. W dokumencie CADTH z 2022 roku zawężono populację względem zapisów ChPL do dorosłych chorych. Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT z 2021 roku dotyczyła uwzględnienia entrektytibu w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, finansowanych w ramach Funduszu Medycznego, we wskazaniu: guzy lite z obecnością fuzji genu NTRK.

Należy podkreślić, iż odnalezione rekomendacje w większości zostały oparte na podstawie wyników badań dla entrektytibu uzyskanych dla wcześniejszego punktu odcięcia danych. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dla większej populacji chorych, co przekłada się na wyższą jakość dowodów naukowych. W związku z tym uwagi umieszczone w odnalezionej rekomendacji dotyczą znacznie mniejszej liczby chorych, a więc nie znajdują odzwierciedlenia w obecnym stanie wiedzy dotyczącym skuteczności leczenia entrektytibem.

Szczegółowy opis przedstawiono w Załączniku 8.1.

⁹⁴ zidentyfikowano również negatywną rekomendację dla produktu leczniczego Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu chorych na NDRP z ROS1. Aktualnie finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu Lekowego B.6.: Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45). Ze względu na przedmiot analizy odstąpiono od opisu tej rekomendacji.

5. Komparator – BSC

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Najnowsze wytyczne z 2023 roku wydane przez NCCN wskazują, że w zakresie poszczególnych rodzajów guzów litych, w przypadku stwierdzenia obecności fuzji genu *NTRK* jedynymi zalecanymi opcjami terapeutycznymi są entrektytib oraz larotrektytib.

Zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie EMA, CHMP wydał 28.05.2020 roku pozytywną opinię na temat rejestracji produktu Rozlytrek® w dwóch wskazaniach: leczenie guzów litych z fuzją genu *NTRK* (u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych) oraz leczenie dorosłych chorych na NDRP z ROS1+. Ponadto 31.07.2020 roku lek ten uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE.

Opcje terapeutyczne zalecane w leczeniu chorych z guzami litymi z fuzją *NTRK* są niekonwencjonalne, a możliwość zastosowania interwencji wiąże się z koniecznością wykonania testu na obecność fuzji genu *NTRK*.

Analizowana interwencja będzie zatem porównywana z tymi terapiami, które pozycjonowane są w wytycznych na końcowych liniach leczenia lub z opcjami dla danego rodzaju guzów litych, w sytuacji gdy nie istnieje standardowe leczenie po zastosowaniu wszystkich dostępnych obecnie możliwości terapii, gdyż to one stanowią aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Podejście to jest spójne z tym, jakie wskazano w Opracowaniu analitycznym oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego opublikowanym przez AOTMiT w 2021 roku [AOTMiT

Rozlytrek 2021]. Stwierdzono w nim, że ze względu na możliwość wyboru różnych schematów w leczeniu guzów litych NTRK brak jest możliwości określenia jednego komparatora lub jako komparator można uznać BSC w wybranych nowotworach, w których leczenie entrektynibem jest ostatnią linią leczenia (brak innych zadawalających opcji). Tym samym uznano za zasadne, aby w ramach niniejszej analizy zdefiniować komparator dla entrektynibu jako BSC, rozumiane jako zbiór opcji terapeutycznych zastosowanych jako ostatnie przed rozpoczęciem terapii entrektynibem. Ze względu na duże zróżnicowanie kliniczne chorych stanowiących populację docelową nie jest możliwe wyselekcjonowanie jednego wspólnego komparatora, który byłby adekwatny w każdej sytuacji klinicznej.

Podejście wskazane powyżej umożliwi na dalszych etapach analiz określenie wielkości korzystnych efektów zdrowotnych uzyskiwanych u chorych, u których zastosowane do tej pory opcje terapeutyczne wyczerpują aktualnie dostępne metody leczenia. Analogiczne podejście zostało opisane w rekomendacji CADTH 2022 (szczegółowy opis rekomendacji przedstawiono w załączniku 8.1).

Wybór komparatora a następnie dane o sposobach jego finansowania oraz charakterystyka poszczególnych opcji została przedstawiona w poniższych rozdziałach.

5.1. Wybór komparatora

W celu zdefiniowania komparatora (BSC) dla entrektynibu:

- dokonano analizy polskich i zagranicznych wytycznych opisujących aktualne postępowanie kliniczne w poszczególnych typach guzów litych.
Ze względu na fakt, że fuzje genów *NTRK* wykluczają się wzajemnie z innymi czynnikami onkogennymi, takimi jak np. BRAF i EGFR, możliwe było wyłączenie z analizy komparatorów stosowanych w leczeniu chorych z tymi mutacjami genów (np. erlotynib w NDRP, czy lapatynib w mięsakach);
- dokonano analizy danych refundacyjnych, ze uwzględnieniem zapisów programów lekowych oraz dane dotyczące stosowania poszczególnych leków w ramach procedury RDTL dla analizowanych rodzajów guzów litych.

Szczegółowe informacje dotyczące komparatorów oraz sposobu ich finansowania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 11.
Wybór komparatorów – BSC

Opcje terapeutyczne wskazane przez najnowsze wytyczne	Komparatory dla entrektytibu	Uzasadnienie
Mięsak kości		
<p>Wytyczne NCCN w przypadku mięsaków kości jako opcję leczenia u chorych z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami litymi, u których nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu i którzy nie mają zadowalających alternatywnych opcji leczenia zalecają pembrolizumab (preferowany) lub niwolumab/ipilimumab. Wytyczne PTOK zalecają schematy z doksorubicyną.</p> <p>Pozostałe preferowane opcje obejmują: dazatinib, pazopanib, iwosidenib (w chrzęstniakomięsaku), imatynib, dazatynib, sunitynib, imatynib + cisplatyna/syrolimus, erlotynib, sorafenib (w struniaku), cyklofosfamid + topotekan + winkrystyna, irynotekan + temozolomid + winkrystyna, (w mięsaku Ewinga), ifosfamid±etopozyd, regorafenib, sorafenib (w kostniakomięsaku).</p>	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid; • winkrystyna; • ifosfamid; • etopozyd; • doksorubicyna. 	<p>Leczenie mięsaka kości uzależnione jest od podtypu histologicznego guza. Nowotwory te cechują się dużym zróżnicowaniem, przez co wybór odpowiedniej terapii jest utrudniony i wymaga zindywidualizowanego podejścia do chorego. Wprowadzenie skojarzonego leczenia opartego na leczeniu chirurgicznym w połączeniu z chemioterapią i radioterapią, w przypadku podtypów wrażliwych na napromienianie pozwala uzyskać 5-letnie przeżycia u około 60–70% chorych oraz zwiększyć odsetek chorych, u których można zachować kończynę. Wytyczne wydane przez PTOK w 2018 roku wskazują, że wybór schematu chemioterapii II linii zależy ściśle od leków zastosowanych w ramach pierwotnego leczenia, dlatego terapię paliatywną w przypadku mięsaków kości z pierwotnym uogólnieniem stanowią zastosowane we wczesnym stadium choroby terapie oparte na etopozydzie, ifosfamidzie lub cyklofosfamidzie, doksorubicynie oraz winkrystynie.</p>
Mięsak GIST		
<p>Wytyczne NCCN w przypadku mięsaków GIST na ostatnich liniach leczenia zalecają zastosowanie regorafenibu (3L) lub ripretynibu (4L).</p> <p>W przypadku wystąpienia progresji po zatwierdzonych terapiach (w niektórych przypadkach) można rozważyć awaprytynib, kabozantynib, ewerolimus + TKI, nilotynib, pazopanib, ripretynib i sorafenib.</p>	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • regorafenib; • sorafenib. 	<p>Komparatorem dla entrektytibu, w przypadku mięsaków podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) jest regorafenib oraz sorafenib. Obecnie są to jedyne możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne u chorych z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami, u których doszło do progresji lub nietolerancji po uprzednim leczeniu imatynibem i sunitynibem (III linia leczenia), co potwierdzają polskie i zagraniczne wytyczne.</p> <p>Finansowanie sorafenibu oparte jest o zapisy Programu lekowego B.3., natomiast refundacja regorafenibu możliwa jest jedynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL). Ze względu na fakt, że zaawansowane GIST są odporne na konwencjonalną chemioterapię, nie uwzględniono jej jako komparatora dla entrektytibu.</p>

Opcje terapeutyczne wskazane przez najnowsze wytyczne	Komparatory dla entrektynibu	Uzasadnienie
Mięsaki inne niż GIST		
<p>Wytyczne NCCN wskazują, że we wszystkich typach mięsaków tkanek miękkich zalecane opcje terapeutyczne to pazopanib, eribulina i trabektedyna.</p>	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trabektedyna; • pazopanib. 	<p>Postępowanie w leczeniu mięsaków tkanek miękkich innych niż GIST obejmuje stosowanie leków cytotoksycznych. W Polsce lekiem z zarejestrowanym wskazaniem w mięsakach tkanek miękkich o typie histologicznym tłuszczakomięsaka (liposarcoma) lub mięsaka gładkokomórkowego (leiomyosarcoma) jest trabektedyna, którą zaleca się w terapii II linii w przypadku zaawansowanego miejscowo (nieresekcyjnego) lub przerzutowego guza. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, opartą na Programie lekowym B.8., u chorych z udokumentowaną progresją choroby podczas przynajmniej jednej linii chemioterapii (doksorubicyny w I linii lub ifosfamid w II linii) zaleca się stosowanie trabektedyny, natomiast u chorych w zaawansowanym stadium choroby i z różnymi typami histologicznymi guza (z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków), po wcześniejszym niepowodzeniu terapii zaleca się pazopanib.</p> <p>Erybulina, zalecana u chorych na zaawansowane tłuszczakomięsaki po niepowodzeniu przynajmniej 2 linii leczenia systemowego, znajduje się obecnie na liście produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach RDTL, w związku z czym nie stanowi komparatora dla entrektynibu.</p>
NDRP		
<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc według polskich wytycznych PTOK z 2019 roku opiera się na lekach cytotoksycznych takich jak docetaksel i pemetreksed.</p> <p>Ponadto u chorych z zaawansowanym nowotworem lub z progresją po wcześniejszej chemioterapii jako opcje terapeutyczne wskazano docetaksel z nintedanibem oraz immunoterapie w postaci niwolumabu, pembrolizumabu oraz atezolizumabu.</p>	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab; • niwolumab; • nintedanib+docetaksel; • docetaksel; • pemetreksed. 	<p>Aktualna praktyka kliniczna leczenia NDRP oparta jest na zapisach Programu lekowego B.6., który wskazuje atezolizumab, nintedanib oraz niwolumab jako leki dostępne w II linii leczenia. Kryteria włączenia chorych do Programu lekowego w przypadku niwolumabu zawężają populację do płaskonabłonkowego podtypu histologicznego NDRP, w przeciwieństwie do atezolizumabu, który tych ograniczeń nie ma. Ze względu na fakt, że atezolizumab obejmuje szerszą populację docelową i w porównaniu do standardowej chemioterapii paliatywnej charakteryzuje się wysoką skutecznością, można przyjąć, że w II linii leczenia chorych na NDRP jest to najlepiej odpowiadający komparator.</p> <p>Wśród wykluczonych komparatorów dla entrektynibu znalazły się m.in. pembrolizumab będący terapią w leczeniu I linii oraz leki ukierunkowane molekularnie (kryzotynib, alektynib, cerytynib, brygatynib, loratynib), wykazano bowiem, że obecność fuzji NTRK i innych znanych mutacji</p>

Opcje terapeutyczne wskazane przez najnowsze wytyczne	Komparatory dla entrektytibu	Uzasadnienie
kierujących m.in.: ALK, EGFR, ROS1, oraz BRAF wzajemnie się wyklucza.		
Rak tarczycy		
<p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN w przypadku choroby postępującej i/lub objawowej, jeśli badania kliniczne lub inne terapie systemowe nie są dostępne lub odpowiednie wśród zlecanych opcji terapeutycznych wskazuje się aksytynib, ewerolimus, pazopanib, sunitynib, wandetanib.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi ESMO w przypadku postępującej choroby u chorych z licznymi zmianami nowotworowymi należy wdrożyć ogólnoustrojowe leczenie lenwatinibem lub sorafenibem.</p>	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sorafenib; • wandetanib. 	<p>Aktualna praktyka kliniczna oparta jest w znacznym stopniu na zapisach Programu lekowego B.108. dotyczącego leczenia raka rdzeniastego, w ramach którego refundacją objęto wandetanib oraz Programu lekowego B.119. dotyczącego leczenia chorych z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym w ramach którego refundacją objęto sorafenib.</p> <p>Najnowsze NCCN wskazują, że chemioterapia cytotoksyczna ma minimalną skuteczność, dlatego też nie uwzględniono jej jako komparatora dla entrektytibu.</p> <p>Lenwatinib nie jest aktualnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu raka tarczycy.</p>
Guzy ginekologiczne (rak jajnika i rak trzony macicy)		
<p>W przypadku raka trzonu macicy zarówno wytyczne polskie jak i zagraniczne kliniczne jako standard leczenia wskazują schemat paklitaksel + karboplatyna.</p> <p>W przypadku raka jajnika wrażliwego na platynę polskie wytyczne zalecają schematy oparte na bewacyzumabie i karboplatynie w skojarzeniu z paklitaksellem lub gemcytabiną lub doksorubicyną liposomalną, a także bewacyzumab w monoterapii.</p> <p>Z kolei w raku jajnika opornym na związki platyny opcją zalecaną jest bewacyzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z paklitaksellem.</p> <p>Olaparyb w monoterapii zgodnie z ESMO zalecany jest w przypadku chorych z germinalnymi patogennymi mutacjami BRCA1/2 oraz jako opcja u chorych z somatycznymi mutacjami lub prawdopodobnie</p>	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel + karboplatyna (rak trzonu macicy); • bewacyzumab + paklitaksel (oporny na platynę rak jajnika) • bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel lub gemcytabina lub doksorubicyna liposomalna (wrażliwy na platynę rak jajnika) 	<p>W leczeniu zaawansowanego raka trzonu macicy, w sytuacji braku możliwości leczenia miejscowego, u chorych z objawami związanymi z chorobą niekwalifikującą się do terapii hormonalnej lub jeśli terapia ta nie przynosi efektów, zaleca się stosowanie chemioterapii. Wykazano, że chemioterapia 2-lekowa ma przewagę nad monoterapią.</p> <p>Standardową chemioterapią stosowaną w leczeniu zaawansowanego raka endometrium macicy lub jego nawrotu jest schemat paklitaksel + karboplatyna. Schematy 3-lekowe z taksoidem mają porównywalną skuteczność do schematów 2-lekowych, natomiast wiążą się z większą toksycznością. W związku z tym, że leki wchodzące w skład wskazanego schematu są refundowane w analizowanym wskazaniu, schemat paklitaksel + karboplatyna uznano za komparator dla entrektytibu.</p> <p>Standardowym sposobem postępowania w przypadku nawrotów raka jajnika jest paliatywna chemioterapia, ale w określonych przypadkach należy rozważyć również zabieg resekcji. Podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi</p>

Opcje terapeutyczne wskazane przez najnowsze wytyczne	Komparatory dla entrektytibu	Uzasadnienie
<p>patogennymi mutacjami <i>BRCA1/2</i> lub germinalnymi mutacjami <i>PALB2</i>.</p>		<p>platyny, co determinuje rokowanie. W przypadku opornego na związki platyny raka jajnika standardem postępowania jest schemat bewacyzumab + paklitaksel, Podstawą terapii stosowanych w wrażliwym na platynę raku jajnika jest schemat bewacyzumab + karboplatyna, w skojarzeniu z paklitakselem lub gemcytabiną lub doksorubicyną liposomalną. Uznano, że leki stosowane w przypadku chorych z mutacjami kierującymi nie będą stanowić komparatorów dla entrektytibu.</p>
Rak piersi		
<p>Wytyczne kliniczne wskazują 4 grupy leków zalecanych w przypadku raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antracykliny (doksorubicyna, epirubicyna); • taksany (paklitaksel, docetaksel); • antymetabolity (kapecytabina, gemcytabina); • inhibitory mikrotubul (winorelbina, erybulina). 	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem (stosowane w monoterapii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • winorelbina, • gemcytabina, • docetaksel, • paklitaksel, • doksorubicyna, • epirubicyna; • kapecytabina. 	<p>Leczenie zaawansowanego raka piersi jest w znacznym stopniu zależne od statusu receptora HER2 (zarówno w przypadku nadekspresji, jak i amplifikacji genu), a także od stwierdzenia hormonozależności guza. Leki stosowane w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego B.9. nie stanowią komparatorów dla entrektytibu, ponieważ po zakończeniu leczenia możliwe jest podjęcie terapii z zastosowaniem standardowych leków cytotoksycznych. Zgodnie z wytycznymi PTOK z 2018 roku u chorych ER- bez masywnego/objawowego zajęcia narządów mięszowych i chorych z HER2-ujemnym rakiem piersi stosuje się leki cytotoksyczne w monoterapii. Ze względu na fakt, że schematy wielolekowe stosowane są jedynie u wybranych chorych, jako komparatory dla entrektytibu przyjęto wskazane w wytycznych i refundowane aktualnie chemioterapie jednolekowe: winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, doksorubicyna oraz epirubicyna i kapecytabina. Erybulina ze względu na fakt, iż nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych, nie została wskazana jako komparator dla analizowanej interwencji.</p>
Rak jelita grubego		
<p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego opcje zalecane po niepowodzeniu leczenia schematami opartymi o irynotekan i oksaliplatynę obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • triflurydynę z typiracyłem ± bewacyzumab; • regorafenib. 	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • triflurydynę z typiracyłem. 	<p>Analiza wytycznych dotyczących raka jelita grubego wykazała, że postępowanie kliniczne w kolejnych liniach leczenia obejmuje regorafenib lub triflurydynę z typiracyłem. Aktualnie praktyka kliniczna leczenia zaawansowanego raka jelita grubego jest oparta na zapisach Programu lekowego B.4., który to jako terapię III i IV linii wskazuje chemioterapię triflurydyną z typiracyłem, do której kwalifikują się chorzy z udokumentowaną nieskutecznością wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z</p>

Opcje terapeutyczne wskazane przez najnowsze wytyczne	Komparatory dla entrektynibu	Uzasadnienie
		zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR lub u których brak jest możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod. Należy również zaznaczyć, że regorafenib nie jest obecnie lekiem refundowanym, w 2018 roku uzyskał negatywną Opinię Prezesa dotyczącą refundacji w ramach RDTL, nie stanowi zatem odpowiedniego komparatora dla entrektynibu.
Rak żołądka i rak połączenia przełykowo-żołądkowego		
<p>Zgodnie z zaleceniami NCCN w przypadku lokalnie zaawansowanego nie nadającego do resekcji chirurgicznej lub miejscowo nawracającego lub przerzutowego raka żołądka wskazane jest zastosowanie terapii systemowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ramucyrumab i paklitaksel • docetaksel • paklitaksel • irynotekan • fluorouracyl i irynotekan • triflurydyna i tipiracyl <p>Zgodnie z zaleceniami NCCN w przypadku przerzutowego lub lokalnie zaawansowanego raka połączenia przełykowo-żołądkowego gdy terapia miejscowa nie jest wskazana zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab (2L); • pembrolizumab (2L); • ramucyrumab i paklitaksel; • triflurydyna i tipiracyl (≥3L) 	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <p>Rak żołądka</p> <ul style="list-style-type: none"> • ramucyrumab i paklitaksel; • docetaksel; • paklitaksel; • irynotekan; • fluorouracyl i irynotekan. <p>Rak połączenia przełykowo-żołądkowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab. 	<p>Postępowanie w leczeniu raka żołądka przede wszystkim resekcją guza. Polskie wytyczne wskazują na brak standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotów, natomiast opcję terapeutyczną dla chorych z guzami w znacznym stopniu zaawansowania, uniemożliwiającym leczenie chirurgiczne jest chemioterapia paliatywna. Wytyczne PTOK z 2015 roku zalecają stosowanie monoterapii docetakselem, paklitakselem lub irynotekanem jako kolejne linie leczenia w uogólnionym stadium choroby. Ze względu na fakt, że są to leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii, stanowią one komparator dla entrektynibu w analizowanych wskazaniach. Obecnie leczenie zaawansowanego raka żołądka finansowane jest także w ramach Programu lekowego B.58. i obejmuje leczenie ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem chorych, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną (II linia leczenia).</p> <p>Obecnie w ramach Programu lekowego B.58. finansuje się jedną linię leczenia raka przełyku. Leczenie zaawansowanego raka przełyku obejmuje leczenie niwolumabem w monoterapii dorosłych chorych z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (II linia leczenia). Triflurydyna z tipiracylem, ramucyrumab z paklitakselem oraz pembrolizumab nie są finansowane u chorych na raka połączenia przełykowo-żołądkowego dlatego nie stanowią komparatora dla entrektynibu w analizowanym wskazaniu.</p>
Rak wątrobowokomórkowy		
Wytyczne NCCN w przypadku progresji choroby podkreślają, że obecnie nie są dostępne dane	Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej	Analiza wytycznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego wykazała, że nie ma

Opcje terapeutyczne wskazane przez najnowsze wytyczne	Komparatory dla entrektytibu	Uzasadnienie
<p>pozwalające na określenie optymalnego leczenia po leczeniu systemowym pierwszej linii. Wśród opcji terapeutycznych wyróżnia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sorafenib; • lenwatynib; • kabozantynib; • regorafenib; • ramucyrumab. 	<p>populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabozantynib. 	<p>standardowego schematu postępowania. Opcję terapeutyczną dla chorych nie kwalifikujących się do leczenia miejscowego lub z progresją po leczeniu miejscowym stanowi leczenie systemowe, jednak należy zaznaczyć, że chemioterapia nie jest zalecana ze względu na ograniczoną skuteczność. Wytyczne PTOK z 2015 roku wskazują, że jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia, jest sorafenib. Aktualna praktyka kliniczna opiera się przede wszystkim na zapisach programu lekowego B.5., w ramach którego finansowane są 2 linie terapii. W drugiej linii leczenia finansowaną opcją jest kabozantynib, który zgodnie z zapisami Programu lekowego wskazany jest u chorych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii. Kabozantynib w tym wskazaniu stanowi komparator dla entrektytibu.</p>
Rak trzustki		
<p>Wytyczne NCCN w przypadku raka trzustki lokalnie zaawansowanego lub nawrotowego lub z przerzutami jako opcję preferowaną zalecają prembrolizumab. Pozostałe zalecane opcje obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabinę, kapecytabinę lub fluorouracyl u chorych w złym stanie sprawności; • FOLFIRINOX, FOLFIRI, kapecytabinę, fluorouracyl, kapecytabinę + oksaliplatynę, oksaliplatyna + fluorouracyl – u chorych w dobrym stanie sprawności po uprzednim przyjmowaniu terapii opartej na gemcytabinie; • gemcytabinę, gemcytabinę + paklitaksel związany z albuminą ± cisplatynę, gemcytabinę + cisplatynę, gemcytabinę + erlotynib – u chorych w dobrym stanie sprawności po uprzednim przyjmowaniu terapii opartej na fluoropirymidynie. 	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina; • kapecytabina; • FOLFIRINOX; • nab-paklitaksel + gemcytabina ± cisplatyna; • oksaliplatyna + fluorouracyl ± leukoworyna; • fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan. 	<p>Leczenie raka trzustki w Polsce zdefiniowane jest wytycznymi klinicznymi wskazującymi na możliwość zastosowania gemcytabiny w monoterapii jako leczenia I linii oraz takich terapii jak fluorouracyl + leukoworyna, gemcytabina, FOLFIRINOX, nab-paklitaksel + gemcytabina, oksaliplatyna + fluorouracyl, kapecytabina, irynotekan, winkrystyna, cisplatyna i gemcytabina + erlotynib. Są to opcje terapeutyczne wskazane w wytycznych postępowania klinicznego w zakresie paliatywnej chemioterapii. Wszystkie z nich, z wyjątkiem erlotynibu, finansowane są w Polsce ze środków publicznych. Ponadto nab-paklitaksel finansowany jest w ramach Programu lekowego B.85., dotyczącego leczenia chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki u chorych, u których nie jest możliwe zastosowanie schematu FOLFIRINOX. Skuteczność stosowania chemioterapii jest niejednoznaczna, mimo to jest ona bardziej skuteczna od stosowania wyłącznie BSC. Komparatorami dla entrektytibu w raku trzustki będą zatem leki zalecane do stosowania w chemioterapii paliatywnej, objęte finansowaniem ze środków publicznych, tj. fluorouracyl+leukoworyna, gemcytabina, FOLFIRINOX, nab-paklitaksel+gemcytabina, oksaliplatyna+fluorouracyl, kapecytabina, irynotekan, cisplatyna.</p>

Opcje terapeutyczne wskazane przez najnowsze wytyczne	Komparatory dla entrektynibu	Uzasadnienie
Rak neuroendokryny		
<p>Zgodnie z wytycznymi NCCN preferowane opcje terapeutyczne w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami oraz z nieresekcyjnym guzem z klinicznie istotnym obciążeniem nowotworem lub dowodami progresji choroby obejmują w przypadku dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oktreatyd lub lanreotyd; • lutetium (177Lu) oxodotreotidi; • ewerolimus; • sunitynib; • temozolomid + kapecytabina; 	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ewerolimus; • sunitynib; • lanreotyd; • oktreatyd; • temozolomid ± kapecytabina 	<p>Analiza polskich i zagranicznych wytycznych dotyczących guzów neuroendokrynych wykazała, że u chorych na wysokozróżnicowane, zaawansowane raki endokryne trzustki, u których wystąpiła progresja po wcześniejszej linii leczenia, opcją terapeutyczną jest leczenie celowane oparte na ewerolimisie lub sunitynibie. Należy zaznaczyć, że ewerolimus został zatwierdzony przez EMA do leczenia progresywnego raka neuroendokrynnego trzustki po wcześniejszej chemioterapii. Najnowsze wytyczne NCCN z 2022 roku wskazują ponadto, że u chorych na lokalnie zaawansowane i/lub przerzutowe guzy neuroendokryne trzustki preferowaną opcją leczenia w przypadku, gdy wykazano nadmierną ekspresję receptorów dla somatostatyny jest oktreatyd, lanreotyd lub 177Lu-DOTATATE. Obecnie preferowaną opcją terapeutyczną, gdy wymagana jest odpowiedź guza na objawy lub zmniejszenie objętości, w II linii leczenia należy rozważyć schemat oparty na temozolomidzie i kapecytabinie.</p> <p>Ewerolimus i sunitynib finansowane są w ramach Programu lekowego B.53. we wskazaniu wysokozróżnicowany nowotwór neuroendokryny trzustki. Refundacja w ramach katalogu chemioterapii obejmuje natomiast lanreotyd, oktreatyd, temozolomid i kapecytabinę. Z kolei terapia 177Lu-DOTATATE finansowana jest w ramach Programu lekowego B.139 u bardzo szczegółowo zdefiniowanych chorych z nowotworami neuroendokrynnymi w przypadku guza nieresekcyjnego lub z przerzutami po uprzedniej progresji. Jest to opcja terapeutyczna innej klasy niż pozostałe opcje zalecane do stosowania w tym wskazaniu. Komparatorami dla entrektynibu w guzach neuroendokrynych będą zatem ewerolimus, sunitynib, lanreotyd, oktreatyd, temozolomid ± kapecytabina.</p>
Rak dróg żółciowych		
<p>Preferowane opcje terapeutyczne zalecane przez NCCN w leczeniu raka dróg żółciowych w przypadku choroby przerzutowej z nie nadającym się do resekcji guzem obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabinę + cisplatynę ± durwalumab w pierwszej linii terapii; 	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna + gemcytabina; 	<p>Podstawową metodą terapii w przypadku raka dróg żółciowych, zgodnie z wytycznymi PTOK z 2015 roku, w I linii leczenia jest zabieg chirurgiczny, polegający na operacji oszczędzającej lub wykonaniu zespolenia żółciowo-jelitowego w przypadku stwierdzenia zmiany nieresekcyjnej w skojarzeniu z chemioterapią (najczęściej gemcytabiną w monoterapii). Mimo, że nie ma przyjętego standardowego</p>

Opcje terapeutyczne wskazane przez najnowsze wytyczne	Komparatory dla entrektynibu	Uzasadnienie
<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU + leukoworyna) w kolejnych liniach. <p>Zgodnie z zaleceniami PTOK u chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny można rozważyć stosowanie monoterapii GEM lub skojarzenia GEM i 5-FU.</p>	<ul style="list-style-type: none"> gemcytabina + fluorouracyl; oksaliplatyna + fluorouracyl + leukoworyna 	<p>postępowania w II linii leczenia, w wytycznych polskich i zagranicznych wskazuje się na możliwość zastosowania schematów opartych na fluoropirymidynie oraz możliwości zastosowania terapii celowanych. Ze względu na fakt, że leczenie z zastosowaniem terapii celowanej (np. pembrolizumab) nie jest obecnie refundowane, ta opcja terapeutyczna nie stanowi komparatora dla entrektynibu.</p> <p>W związku z tym, jako komparatory przyjęto gemcytabinę, stosowaną w skojarzeniu z cisplatyną, gemcytabinę, stosowaną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem oraz oksaliplatynę, stosowaną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną, które w tym wskazaniu są finansowane ze środków publicznych.</p>
Rak ślinianek (MASC)		
<p>Wytyczne NCCN dostosowane do warunków polskich wskazują, że w przypadku nawrotowego, nie nadającego się do resekcji lub przerzutowego raka ślinianek (gdy nie można wykonać zabiegu chirurgicznego lub zastosować RT), nie ma preferowanej opcji terapeutycznej. Opcje jakie można rozważyć to:</p> <ul style="list-style-type: none"> cisplatyna + winorelbina; cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid; karboplatyna + (paklitaksel lub gemcytabina); <p>przy czym wybór terapii systemowej powinien być zindywidualizowany na podstawie charakterystyki chorego.</p>	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> cisplatyna + winorelbina; cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid; karboplatyna + paklitaksel; 	<p>Kolejnym rozpatrywanym w ramach niniejszej analizy wskazaniem jest rak ślinianki. Stwierdzono, że brak jest aktualnych wytycznych polskich dotyczących sposobu postępowania w tym wskazaniu. Na podstawie dokumentu wydanego przez PTOK w 2014 roku wykazano, że u chorych operacyjnych, zarówno w przypadku raków o niskim, jak i wysokim stopniu złośliwości, rekomendowana jest resekcja +/- radioterapia (RT), natomiast w przypadku chorych niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego stosuje się paliatywną RT i leczenie objawowe. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia raka ślinianki zostały wydane przez NCCN w 2022 roku. Wytyczne rekomendują stosowanie jednego z 4 schematów chemioterapii cisplatyny z winorelbina, cisplatyny z doksorubicyną i cyklofosfamidem, karboplatyny z paklitakselem lub karboplatyny z gemcytabiną. W związku z tym, że leki wchodzące w skład 3 ze wskazanych schematów są refundowane w analizowanym wskazaniu, z powodu braku innych rzetelnych doniesień naukowych uznano te schematy jako komparatory dla entrektynibu. Schemat karboplatyna + gemcytabina nie został uznany za komparator ponieważ gemcytabina nie jest refundowana w analizowanym wskazaniu.</p>
Nowotwory głowy i szyi		
<p>Wytyczne NCCN dostosowane do warunków polskich wskazują, że w przypadku nawrotowego, nie nadającego się do resekcji lub przerzutowego nowotworu głowy i szyi (gdy nie można wykonać zabiegu chirurgicznego lub</p>	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p>	<p>Leczenie raka głowy i szyi w Polsce zdefiniowane jest zapisami Programu lekowego B.52. W przypadku chorych z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani,</p>

Opcje terapeutyczne wskazane przez najnowsze wytyczne	Komparatory dla entrektytibu	Uzasadnienie
<p>zastosować RT), preferowane opcje w przypadku wystąpienia progresji w czasie leczenia lub po leczeniu związkami platyny obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> niwolumab; pembrolizumab. <p>przy czym wybór terapii systemowej powinien być zindywidualizowany na podstawie charakterystyki chorego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> niwolumab; pembrolizumab w monoterapii; pembrolizumab w skojarzeniu z pochodnymi platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i 5-FU. 	<p>który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny finansowaną opcją jest niwolumab.</p> <p>W ramach Programu lekowego B.52. w przypadku dynamicznej progresji lub nasilonych dolegliwości i objawów zależnych od nowotworu (możliwość uzyskania szybszej odpowiedzi indukowanej przez chemioterapię) finansowaną opcją jest pembrolizumab skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluorouracylu, a w przypadku wolnej progresji oraz niewielkiego nasilenia dolegliwości i objawów związanych z nowotworem – pembrolizumab w monoterapii. Do leczenia kwalifikują się chorzy nawrotem miejscowym lub/i regionalnym po leczeniu loko regionalnym lub przerzutami odległymi, u których nie ma możliwości wykonania ratującego leczenia chirurgicznego lub radioterapii (dozwolone było wcześniejsze stosowanie chemioterapii lub leczenia celowanego stosowanego łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego). W związku z tym, jako komparatory przyjęto niwolumab i pembrolizumab ± 5-FU z cisplatyną, które w tym wskazaniu są finansowane ze środków publicznych.</p>
CUP		
<p>Wytyczne NCCN w przypadku nowotworów CUP jako preferowane opcje wskazują:</p> <ul style="list-style-type: none"> paklitaksel + karboplatyna; gemcytabina + cisplatyna; kapecytabina + oksaliplatyna; mFOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU + leukoworyna); FOLFIRI (irinotekan + 5-FU + leukoworyna); <p>Inne zalecane opcje to:</p> <ul style="list-style-type: none"> docetaksel + (gemcytabina lub karboplatyna lub cisplatyna); irinotekan + karboplatyna; kapecytabina; fluorouracyl. 	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> fluorouracyl. 	<p>Polskie zalecenia dotyczące CUP wskazują, że w przypadku chorych, u których ustalenie pierwotnego umiejscowienia nowotworu nie jest możliwe, wybór metody leczenia zależy od typu histologicznego, liczby zajętych okolic i liczby przerzutów oraz ich topografii anatomicznej.</p> <p>Nowotwory CUP określone zostały kodem ICD-10 C97. W Polsce finansowaną opcją terapeutyczną w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach katalogu chemioterapii fluorouracyl. W przypadku pozostałych opcji część leków we wskazanych schematach nie jest finansowana ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Należy jednak podkreślić, że wybór metody leczenia powinien być zgodny z zaleceniami wskazanymi zależnie od lokalizacji guza.</p>

Opcje terapeutyczne wskazane przez najnowsze wytyczne	Komparatory dla entrektynibu	Uzasadnienie
Guz nadnerczy		
<p>W leczeniu zaawansowanych postaci choroby polskie wytyczne oraz NCCN zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> schemat EDP (etopozyd, doksorubicyna i cisplatyna) w skojarzeniu z mitotanem lub bez monoterapia mitotanem <p>W przypadku choroby nawrotowej po mitotanie wytyczne ESMO zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> mitotan + etopozyd 	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> mitotan mitotan +EDP 	<p>Leczeniem z wyboru jest zabieg chirurgiczny, jednakże w III stopniu zaawansowania raka nadnercza operacja jest rozważana jedynie jeśli istnieje możliwość usunięcia >50% guza. Rozsiany rak nadnerczy wymaga natomiast leczenia systemowego. Jedyнным lekiem o udokumentowanej skuteczności jest mitotan [Gośliński 2019].</p> <p>W przypadku raka zaawansowanego regionalnie lub systemowo oprócz mitotanu stosuje się także leczenie systemowe (np. EDP). Skojarzenie to jest optymalnym schematem leczenia u chorych na zaawansowanego raka nadnercza w dobrym stanie ogólnym, szczególnie w przypadku wystąpienia objawów związanych z chorobą nowotworową lub czynnością hormonalną [Fassnacht 2012, Szczeklik 2020].</p> <p>W związku z tym, jako komparatory przyjęto mitota oraz mitotan w skojarzeniu z EDP, które w tym wskazaniu są finansowane ze środków publicznych.</p>
Nowotwory męskich narządów płciowych (rak prostaty i rak prącia)		
<p>Zgodnie z zaleceniami NCCN w przerzutowym raku prostaty opornym na leczenie, po uprzednim leczeniu docetakselem i terapią hormonalną, w tym abirateronem, enzalutamidem, darolutamidem lub apalutamidem preferowana terapia systemowa obejmuje (w gruczolakoraku):</p> <ul style="list-style-type: none"> kabazytaksel (wyłącznie gdy nie ma przerzutów do trzewi) lub ponowne leczenie docetakselem. <p>Pozostałe opcje zalecane w szczególnych przypadkach obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> kabazytaksel + karboplatyna u chorych z agresywną odmianą raka prostaty; mitoksantron w leczeniu paliatywnym u chorych z objawami, którzy nie tolerują innych terapii lutetium (177Lu) oxodotreotidi u chorych z ≥ 1 zmianą PSMA-dodatnią i/lub chorobą przerzutową; pembrolizumab; 	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <p><u>Rak prostaty</u></p> <ul style="list-style-type: none"> docetaksel; docetaksel + karboplatyna; <p><u>Rak prącia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cisplatyna + 5-FU \pm paklitaksel; metotreksat. 	<p>W przypadku raka prostaty opornego na kastrację z przerzutami najnowsze wytyczne po uprzednim leczeniu docetakselem i terapią hormonalną, w tym abirateronem, enzalutamidem, darolutamidem lub apalutamidem zalecają terapię kabazytakselem lub ponowne zastosowanie docetakselu. Kabazytaksel, mitoksantron, pembrolizumab, olaparyb, rukaparyb i 177Lu-DOTATATE nie są refundowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Program lekowy B.56 dotyczący leczenia raka gruczołu krokowego umożliwia zastosowanie dichlorku radu Ra-223 (alfaradin) u chorych z CRPC w drugiej linii terapii pod warunkiem udokumentowania rozsiewu ograniczonego do kości. Istotnym problemem związanym z próbą stosowania tego farmaceutyku w ramach omawianego programu lekowego jest złożoność kwestii formalnych oraz wynikające z nich komplikacje prawne, organizacyjne i logistyczne. Leki stosowane w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego B.56. nie stanowią zatem komparatorów dla entrektynibu, ponieważ po zakończeniu leczenia możliwe jest podjęcie terapii z zastosowaniem standardowych leków cytotoksycznych. Warto podkreślić, że po leczeniu II linii mogą pojawić się nieobecne wcześniej przerzuty narządowe,</p>

Opcje terapeutyczne wskazane przez najnowsze wytyczne	Komparatory dla entrektynibu	Uzasadnienie
<ul style="list-style-type: none"> • olaparyb lub rukaparyb u chorych z mutacjami m.in. BRCA • Rad 223 w przypadku przerzutów do kości. <p>Wytyczne NCCN wskazują, że w przerzutowym lub nawracającym raku piersi w ramach kolejnych linii należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (preferowany) w przypadku guza nie nadającego się do resekcji, gdy wystąpiła progresja po wcześniejszej terapii i nie ma innych odpowiednich opcji terapeutycznych; • w szczególnych przypadkach można rozważyć paklitaksel lub cetuksymab. <p>W wytycznych podkreślono że obecnie nie ma standardu postępowania w przypadku kolejnych linii leczenia raka piersi.</p>		<p>zmiana charakteru przerzutów do kości z osteosklerotycznego na osteolityczny, brak lub niewielka progresja biochemiczna przy jednocześnie stwierdzonej wyraźnej progresji obrazowej/klinicznej oraz podwyższenie stężenie antygenu karcynoembrionalnego. W takiej sytuacji, zgodnie z polskimi zaleceniami należy rozważyć zastosowanie chemioterapii zawierającej pochodne platyny (np. docetaksel + karboplatyna).</p> <p>Zgodnie z zaleceniami PTOK w przypadku raka piersi chirurgiczne usunięcie zmian jest podstawowym sposobem leczenia. Polskie wytyczne zalecają stosowanie chemioterapii z wykorzystaniem metotreksatu, bleomycyny, cisplatyny w skojarzeniu z 5-FU z lub bez paklitakselu. Równocześnie najnowsze wytyczne NCCN wskazują, że względu na nieakceptowalny profil toksyczności bleomycyna nie jest obecnie zalecaną opcją terapeutyczną, w związku z czym nie stanowi komparatora dla entrektynibu. Wg NCCN schemat cisplatyna + 5-FU (stosowany w przeszłości w przypadku raka piersi z przerzutami) stanowi alternatywę dla schematu paklitaksel, ifosfamid, cisplatyna, który jest wskazany jako opcja leczenia paliatywnego u chorych z przerzutami. Spośród wskazanych opcji, finansowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu są cisplatyna z fluorouracylem ± paklitaksel oraz metotreksat i tym samym stanowią komparator dla entrektynibu.</p>
Neuroblastoma		
<p>Najnowsze wytyczne wskazują następujące opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • temozolomid; • irynotekan; • dinutuksymab; • topotekan + cyklofosfamidem lub etopozydem; • temozolomid + irynotekanem; • pleryksafor. 	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • topotekan + cyklofosfamid • topotekan + etopozyd • temozolomid + irynotekanem; • dinutuksymab; • pleryksafor (w przypadku przeszczepienia komórek macierzystych) 	<p>W wyższych stadiach zaawansowania neuroblastomy leczenie chirurgiczne jest elementem kompleksowej terapii wraz z chemioterapią, a w wybranych przypadkach z radioterapią i/lub przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku kostnego, czy immunoterapią [IMiD 2023].</p> <p>Chemioterapia w skojarzeniu z immunoterapią daje najlepszy wskaźnik odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wysokiego ryzyka z progresją choroby [PDQ 2023].</p> <p>Temozolomid, irynotekan, topotekan, cyklofosfamid oraz etopozyd są finansowane w ramach katalogu chemioterapii. Z kolei dinutuksymab finansowany jest w ramach Programu lekowego B.110. a pleryksafor w ramach RDTL.</p>

Opcje terapeutyczne wskazane przez najnowsze wytyczne	Komparatory dla entrektytibu	Uzasadnienie
Guzy OUN – populacja pediatryczna		
<p><u>Rdzeniak płodowy:</u> Wytyczne PTOK zalecają schematy wielolekowe z kortykosteroidami (głównie deksametazon):</p> <ul style="list-style-type: none"> • lomustyna, • karmustyna, • prokarbazyna, • winkrystyna; • melfalan, • cisplatyna, • metotreksat, • karboplatyna • etopozyd. <p><u>Gwiaździatek włosowatokomórkowy/ wyściółczaki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PCV (lomustynę, prokarbazynę i winkrystynę) • lomustyna • karmustyna • temozolomid (w skojarzeniu z RT) • paliatywnie: doustnie etopozyd, bewacyzumab, lomustyna lub karmustyna. 	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • temozolomid (u dzieci) (w skojarzeniu z RT); • deksametazon 	<p>W przypadku guzów OUN w populacji pediatrycznej najnowsze wytyczne wskazują na zastosowanie schematu PCV, schematów wielolekowych w skojarzeniu z kortykosteroidami, zastosowanie lomustyny i karmustyny, bewacyzumabu oraz temozolomidu w skojarzeniu z RT.</p> <p>Większość ze wskazanych terapii nie jest w Polsce finansowana ze środków publicznych. W przypadku populacji pediatrycznej w Polsce finansowany jest temozolomid. Melfalan finansowany jest we wskazaniu nowotwory złośliwe, jednak jak wskazano w ChPL Alkeran, jest on bardzo rzadko wskazany do stosowania u dzieci, ponieważ nie ma szczegółowych wytycznych dotyczących dawkowania leku w tej grupie chorych. Deksametazon finansowany jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (m.in. leczenie paliatywne nowotworów złośliwych).</p>
Guzy zewnątrzczaszkowe – populacja pediatryczna		
<p><u>Mięsaki typu niemowlęcego</u> Najnowsze wytyczne we wszystkich typach mięsaków tkanek miękkich zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pazopanib, • erybulinę, • trabektedynę; <p><u>Czerniak</u></p>	<p>Opcje finansowane ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych będące komparatorem:</p> <p><u>Mięsaki typu niemowlęcego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • trabektedyna (brak zapisu co do wieku chorych) <p><u>Czerniak</u></p>	<p><u>Mięsaki typu niemowlęcego</u> Jak wskazano w najnowszych wytycznych NCCN zarówno włókniakomięsak oraz mięśniakowłókniak typu niemowlęcego są zawarte w zaleceniach przedstawionych dla guzów tkanek miękkich.</p> <p>We wszystkich typach mięsaków tkanek miękkich jako leczenie ostatnich linii zalecane są pazopanib, erybulina oraz trabektedyna. Pazopanib i trabektedyna są finansowane w Polsce w ramach PL B.8., przy czym do leczenia pazopanibem kwalifikowani są chorzy ≥18 lat, a</p>

Opcje terapeutyczne wskazane przez najnowsze wytyczne	Komparatory dla entrektynibu	Uzasadnienie
<p>W przypadku braku skuteczności klasycznych leków cytotoksycznych w leczeniu uogólnionego czerniaka zalecane opcje to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab; • niwolumab; • pembrolizumab; • dabrafenib + trametynibem; • wemurafenib + kobimetynibem; • enkorafenib + binimetynibem; • dakarbazyna. 	<ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab; • dakarbazyna. 	<p>w przypadku trabectedyny nie ma ograniczenia co do wieku. Erybulina zawarta jest na liście dotyczącej produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach RDTL, w związku z czym nie stanowi komparatora dla entrektynibu.</p> <p><u>Czerniak</u></p> <p>Tylko w przypadku ipilimumabu potwierdzono skuteczność przy względnie małym ryzyku działań niepożądanych w populacji pediatrycznej. Ipilimumab jest zarejestrowany do stosowania u dzieci >12. r.ż., i finansowany w ramach PL B.59. [Bień 2023].</p> <p>Chemioterapia z zastosowaniem dakarbazyny powinna być rozważana jedynie po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych ze względu na swoją niewielką skuteczność. Dakarbazyna finansowana jest w ramach załącznika C.16. [Bień 2023].</p> <p>W związku z powyższymi komparatorami dla entrektynibu w przypadku guzów zewnątrzczaszkowych w populacji pediatrycznej są trabectedyna, ipilimumab i dakarbazyna.</p>

Wybrane na podstawie analizy komparatory to w większości najważniejsze spośród wszystkich zalecanych opcji terapeutycznych stosowanych u chorych na końcowych etapach leczenia. Istotnym jest, że w wielu z analizowanych wskazań nie ma jednoznacznie określonego standardu postępowania w leczeniu chorych z szybko postępującą chorobą, lub u których wszystkie możliwe do zastosowania uprzednio terapie nie były skuteczne lub nie mogły być zastosowane. Komparatory dla entrektytibu wybrane w ramach niniejszej analizy należy traktować jako BSC stanowiące reprezentację praktyki klinicznej w sytuacji gdy wykorzystane zostały wszelkie inne możliwe opcje terapeutyczne lub wskazane są do stosowania wyłącznie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Warto podkreślić, że w przypadku BSC (komparator zbiorczy) podejście jest zależne od klasyfikacji nowotworu opartej na tkance/narzędzie pochodzenia, podczas gdy w przypadku leków nakierowanych na guzy z obecnością fuzji genu NTRK bardziej adekwatne jest podejście tumoragnostyczne. Jest to podejście powszechnie stosowane w przypadku procesów refundacyjnych dla inhibitorów kinaz tyrozynowych. Należy również zaznaczyć, że większość chemioterapii stosowana jest w praktyce klinicznej od dawna, dlatego też populacje leczone BSC (komparator zbiorczy) nie mogły być analizowane pod kątem obecności fuzji genu NTRK. Rutynowa diagnostyka w kierunku fuzji tych genów wciąż nie jest standardową praktyką. Oznacza to, że badania pierwotne zidentyfikowane dla komparatora będą zapewne obejmować populację niezgodną z wnioskowaną, ponieważ nie jest wiadome jaki odsetek populacji stanowią osoby z obecnością fuzji NTRK.

Równocześnie kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, obejmują:

████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████

██████████ Należy zwrócić uwagę, że obecnie nie ma standardowej definicji umożliwiającej identyfikację takich chorych, na co zwrócono uwagę w rekomendacji CADTH 2022. Z kolei w rekomendacji wydanej przez NICE wskazano, że brak zadowolających opcji leczenia oznacza, że po stosowanej terapii nie wystąpiły efekty kliniczne lub dostępne opcje terapeutyczne zostały wykorzystane. Należy podkreślić, iż wyczerpanie opcji leczenia jest związane z zastosowaniem *de facto* ostatniej terapii, w trakcie której nie zostaje zaobserwowany korzystny efekt terapeutyczny, jednak nie jest to terapia stosowana bez zamiaru osiągnięcia tego efektu. Biorąc pod uwagę powyższe należy wskazać, że wybór sposobu postępowania w przypadku nieskuteczności ostatniej zastosowanej u danego chorego opcji leczenia nie polega zatem na wyborze pomiędzy terapią entrektytibem

a leczeniem paliatywnym rozumianym jako brak leczenia. Przyjęcie konserwatywnego podejścia, polegającego na porównaniu ENT z BSC (komparator zbiorczy), który cechuje wyższy efekt terapeutyczny niż leczenie paliatywne jest w związku z powyższym w pełni uzasadnione.

Wybrane komparatory stanowią dla większości wskazań najważniejsze spośród wszystkich zalecanych opcji terapeutycznych stosowanych u chorych na końcowych etapach leczenia. Przyjęto podejście konserwatywne, w którym wybrany komparator nie obejmował leczenia paliatywnego, dzięki temu, na dalszych etapach analizy uniknięto sytuacji, w której brak skuteczności komparatora prowadził do zawyżania wielkości efektów zdrowotnych uzyskiwanych przez chorych poddanych terapii entrektynibem.

Analizę sposobu finansowania wybranych komparatorów oraz charakterystykę każdego z leków wskazanych jako komparator dla entrektynibu przedstawiono w poniższych rozdziałach.

5.1.1. Analiza sposobu finansowania

Tabela 12.
Analiza sposobu finansowania

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
Mięsak kości	Cyklofosfamid (Endoxan®)	Wskazany w leczeniu złośliwych guzów litych z przerzutami lub bez przerzutów, w tym w mięsaku Ewinga, kostniakomięsaku [ChPL Endoxan®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.13. Poziom finansowania: bezpłatny Finansowany we wskazaniu nowotwory złośliwe. Poziom finansowania: bezpłatny do limitu Finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom finansowania: ryczałt
	Winkrystyna (Vincristine Teva®)	Stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu m.in. mięsaka Ewinga [ChPL Vincristine Teva®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.61. Poziom finansowania - bezpłatny
	Ifosfamid (Holoxan®)	Stosowany w chemioterapii skojarzonej w przypadku nieskuteczności pierwotnego leczenia cytostatycznego dla mięsaka Ewinga [ChPL Holoxan®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.31. Poziom finansowania - bezpłatny
	Etopozyd (np. Etoposid-Ebewe®)	Wskazany w leczeniu m.in. raka jądra, drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika [ChPL Etoposid-Ebewe®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.24. Poziom finansowania - bezpłatny
	Dokсорubicyna (np. Adriblastina PFS®)	Wskazany w leczeniu mięsaków kości [ChPL Adriblastina PFS®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.20. Poziom finansowania - bezpłatny
Mięsak GIST	Regorafenib (np. Stivarga®)	Wskazany w monoterapii, w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi GIST u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem [ChPL Stivarga®]	Finansowany w ramach RDTL
	Sorafenib (np. Sorafenib Sandoz®)	Wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego oraz raka nerkowokomórkowego [ChPL Sorafenib Sandoz®]	Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) – Program lekowy B.3. Poziom finansowania - bezpłatny

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
Mięsakii inne niż GIST	Trabectedyna (Yondelis®)	Wskazany w leczeniu chorych dorosłych z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u chorych niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami [ChPL Yondelis®]	Leczenie mięsaków tkanek miękkich – Program lekowy B.8. Poziom finansowania - bezpłatny
	Pazopanib (Votrient®)	Wskazany w leczeniu dorosłych chorych z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego [ChPL Votrient®].	Leczenie mięsaków tkanek miękkich – Program lekowy B.8. Poziom finansowania - bezpłatny
NDRP	Atezolizumab (Tecentiq®)	Wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii [ChPL Tecentiq®].	Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca - Program lekowy B.6. Poziom finansowania - bezpłatny
	Niwolumab (Opdivo®)	Wskazany w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych [ChPL Opdivo®].	Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca - Program lekowy B.6. Poziom finansowania - bezpłatny
	Nintedanib (np. Vargatef®)	Wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu [ChPL Vargatef®].	Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca - Program lekowy B.6. Poziom finansowania - bezpłatny
	Docetaksel (np. Docetaxel Accord®)	Wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. W skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu chorych z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u chorych, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu [ChPL Docetaxel Accord®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.19. Poziom finansowania - bezpłatny
	Pemetreksed (np. Pemetreksed Accord®)	Wskazany w skojarzeniu z cisplatyną, jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa; wskazany w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.49. Poziom finansowania - bezpłatny

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
		których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny; wskazany w monoterapii jako leczenie drugiego rzutu u chorych, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [ChPL Pemetreksed Accord®].	
Rak ślinianek / MASC	Cisplatyna (np. Cisplatin-Ebewe®)	Wskazana do stosowania m.in. w chemioterapii nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca [ChPL Cisplatin-Ebewe®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.11. Poziom finansowania - bezpłatny
	Winorelbina (np. Navirel®)	Wskazana z przerzutowym raku piersi (w IV stopniu zaawansowania) oraz niedrobnokomórkowym raku płuca (w III lub IV stopniu zaawansowania) [ChPL Navirel®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.63. Poziom finansowania - bezpłatny
	Doksorubicyna (np. Doxorubicin-Ebewe®)	Wskazany w leczeniu mięsaków kości, raka piersi, trzonu macicy i jajnika. Stosowanie leku daje wyraźne korzyści w leczeniu m.in. guzów głowy i szyi [ChPL Doxorubicin-Ebewe®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.20. Poziom finansowania - bezpłatny
	Cyklofosfamid (Endoxan®)	Wskazany w leczeniu złośliwych guzów litych z przerzutami lub bez przerzutów, w tym m.in. w raku piersi i jajnika [ChPL Endoxan®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.13. Poziom finansowania: bezpłatny Finansowany we wskazaniu nowotwory złośliwe. Poziom finansowania: bezpłatny do limitu Finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom finansowania: ryczałt
	Karboplatyna (np. Carbomedac®)	Wskazany w leczeniu zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego oraz drobnokomórkowego raka płuca [ChPL Carbomedac®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.6. Poziom finansowania - bezpłatny
	Paklitaksel (np. Paclitaxel Ebewe®)	Wskazany w leczeniu przerzutowego raka piersi u dorosłych chorych, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami [ChPL Paclitaxel Ebewe®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.47. Poziom finansowania - bezpłatny

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
Rak tarczycy	Sorafenib (np. Nexavar®)	Wskazany do leczenia chorych z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym [ChPL Nexavar®].	Leczenie chorych z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym - Program lekowy B.119. Poziom finansowania - bezpłatny
	Wandetanib (Caprelsa®)	Wskazany w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z mutacją RET [ChPL Caprelsa®].	Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy – Program lekowy B.108. Poziom finansowania - bezpłatny
Rak jelita grubego	Triflurydyna z typiracylem (Lonsurf®)	Wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych 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 anti-VEGF oraz leków anti-EGFR [ChPL Lonsurf®].	Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego – Program lekowy B.4. Poziom finansowania - bezpłatny
Rak żołądka	Ramucyrumab (Cyramza®)	Wskazany do stosowania w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym rakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną [ChPL Cyramza®].	Leczenie zaawansowanego raka przełyku i żołądka – Program lekowy B.58. Poziom finansowania - bezpłatny
	Docetaksel (np. Docetaxel Accord®)	Wskazany w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów [ChPL Docetaxel Accord®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.19. Poziom finansowania - bezpłatny
	Paklitaksel (np. Paclitaxel Ebewe®)	Wskazany w leczeniu przerzutowego raka piersi u dorosłych chorych, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami [ChPL Paclitaxel Ebewe®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.47. Poziom finansowania - bezpłatny
	Irynotekan (np. Irinotecan Accord®)	Wskazany do stosowania w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego i odbytnicy [ChPL Irinotecan Accord®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym.

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
			Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.35. Poziom finansowania- bezpłatny
	Fluorouracyl (np. Fluorouracil Accord®)	Wskazany w leczeniu zaawansowanego raka żołądka [ChPL Fluorouracil Accord®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.26. Poziom finansowania - bezpłatny
Rak połączenia przełykowo-żołądkowego	Niwolumab (np. Opdivo®)	W monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej [ChPL Opdivo®]	Leczenie zaawansowanego raka przełyku i żołądka – Program lekowy B.58. Poziom finansowania - bezpłatny
Rak piersi	Winorelbina (np. Navirel®)	Wskazany w monoterapii u chorych z przerzutowym rakiem piersi (w IV stopniu zaawansowania), u których chemioterapia obejmująca antybiotyk antracyklinowy i taksan zakończyła się niepowodzeniem lub nie jest właściwa [ChPL Navirel®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.63. Poziom finansowania - bezpłatny
	Gemcytabina (np. Gemcitabinum Accord®)	Wskazany w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii zawierającej antracykliny i (lub) w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania. Poprzednia chemioterapia powinna obejmować leczenie antracyklinami, chyba że jest to klinicznie przeciwwskazane [ChPL Gemcitabinum Accord®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.28. Poziom finansowania - bezpłatny
	Docetaksel (np. Docetaxel Accord®)	Wskazany w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem w leczeniu uzupełniającym u chorych z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych lub operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych. Leczenie uzupełniające u chorych z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi. Wskazany w skojarzeniu z w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu. Wskazany w monoterapii w leczeniu chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący. Wskazany w połączeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi z przerzutami u chorych, u których guzy wykazują nadekspresję genu	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.19. Poziom finansowania - bezpłatny

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
		HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów. Wskazany w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny [ChPL Docetaxel Accord®].	
	Paklitaksel (np. Paclitaxel Ebewe®)	Wskazany w leczeniu przerzutowego raka piersi u dorosłych chorych, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami [ChPL Paclitaxel Ebewe®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.47. Poziom finansowania - bezpłatny
	Dokсорubicyna (np. Adriblastina PFS®)	Wskazany w leczeniu raka piersi, również jako składnik leczenia uzupełniającego u kobiet po resekcji nowotworu piersi z zajęciem węzłów pachowych [ChPL Adriblastina PFS®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.20. Poziom finansowania - bezpłatny
	Epirubicyna (np. Epirubicin-Accord®)	Epirubicyna jest stosowana w leczeniu raka piersi [ChPL Epirubicin Accord®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.23. Poziom finansowania - bezpłatny
	Kapecytabina (np. Capecitabine Accord®)	Wskazany w skojarzeniu z docetakselem u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny. Wskazany w monoterapii chorych z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u chorych, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane [ChPL Capecitabine Accord®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.5.a. Poziom finansowania - bezpłatny
Rak neuroendokryny	Ewerolimus (np. Afinitor®)	Wskazany m.in. w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych chorych z chorobą o przebiegu postępującym. Wskazany m.in. w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych chorych z chorobą o przebiegu postępującym [ChPL Afinitor®].	Program lekowy B.53. we wskazaniu wysokozróżnicowany nowotwór neuroendokryny trzustki. Poziom finansowania - bezpłatny
	Sunitynib (np. Sunitinib Accord®)	Wskazany m.in. w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u	Program lekowy B.53. we wskazaniu wysokozróżnicowany nowotwór neuroendokryny trzustki. Poziom finansowania - bezpłatny

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
		dorosłych, u których doszło do progresji choroby [ChPL Sunitinib Accord®].	
	Lanreotyd (Somatuline Autogel®)	Wskazany m.in. w leczeniu guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych chorych z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami. Wskazany w leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynymi [ChPL Somatuline Autogel®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.37.a. Poziom finansowania - bezpłatny
	Oktreotyd (np. Sandostatin LAR®)	Wskazany w m.in. leczeniu chorych z zaawansowanymi guzami neuroendokrynymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita [ChPL Sandostatin LAR®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.45.a. Poziom finansowania - bezpłatny
	Temozolomid (np. Temozolomide Accord®)	Wskazany w leczeniu dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii oraz dzieci od trzech lat, młodzieży i dorosłych chorych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu [ChPL Temozolomide Accord®].	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.64. Poziom finansowania - bezpłatny
	Kapecytabina (np. Capecitabine Accord®)	Wskazany w skojarzeniu z docetakselem u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny. Wskazany w monoterapii chorych z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u chorych, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane [ChPL Capecitabine Accord®].	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.5.a. Poziom finansowania - bezpłatny
Rak trzustki	Gemcytabina (np. Gemcitabinum Accord®)	Wskazana w monoterapii w leczeniu chorych z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami [ChPL Gemcitabinum Accord®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.28. Poziom finansowania - bezpłatny

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
	Kapecytabina (np. Capecitabine Accord®)	Wskazana w leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III, raku jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, pierwszym rzucie zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny oraz w skojarzeniu z docetakselem u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego [ChPL Capecitabine Accord®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.5.b Poziom finansowania - bezpłatny
	Fluorouracyl (np. Fluorouracil Accord®)	Wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu zaawansowanego raka trzustki [ChPL Fluorouracil Accord®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.26. Poziom finansowania - bezpłatny
	Oksaliplatyna (np. Oksaliplatin Kabi®)	Wskazana w skojarzeniu z 5-FU i kwasem folinowym do stosowania w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia po całkowitej resekcji guza pierwotnego oraz leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami [ChPL Oksaliplatin Kabi®].	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.46. Poziom finansowania - bezpłatny
	Irynotekan (np. Irinotecan Accord®)	Wskazany do stosowania w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego i odbytnicy [ChPL Irinotecan Accord®].	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.35. Poziom finansowania - bezpłatny
	Nab-paklitaksel (np. Abraxane®)	Wskazany w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolaka trzustki u dorosłych [ChPL Abraxane®].	Leczenie chorych z gruczolakorakiem trzustki – Program lekowy B.85. Poziom finansowania - bezpłatny
	Cisplatyna (np. Cisplatinum Accord®)	Wskazana do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder, zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników [ChPL Cisplatinum Accord®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.25. Poziom finansowania - bezpłatny
	Leukoworyna (np. Calcium folinate Sandoz®)	Wskazana w połączeniu z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej [ChPL Calcium folinate Sandoz®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.0.02. Poziom finansowania - bezpłatny
Rak wątrobowokomórkowy	Kabozatynib (np. Cabometyx®)	Wskazany w monoterapii do stosowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem [ChPL Cabometyx®].	Leczenie raka wątrobowokomórkowego – Program lekowy B.5. Poziom finansowania - bezpłatny

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
Guzы ginekologiczne (rak jajnika i rak trzonu macicy)	Paklitaksel (np. Paclitaxel Ebewe®)	Paklitaksel jest wskazany w chemioterapii drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika z przerzutami, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne [ChPL Paclitaxel Ebewe®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym w przypadku raka trzonu macicy. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.47. Poziom finansowania - bezpłatny
	Karboplatyna (np. Carbomedac®)	Wskazany w leczeniu zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego oraz drobnokomórkowego raka płuca [ChPL Carbomedac®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym (w przypadku raka trzonu macicy). Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.6. Poziom finansowania - bezpłatny
	Bewacyzumab (np. Alymsys®)	Wskazany m.in. w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej. Wskazany m.in. w skojarzeniu z karboplatyną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych 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. Wskazany m.in. w skojarzeniu z topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych 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. Wskazany m.in. w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u chorych, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy [ChPL Alymsys®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.82.a, C.82.b Poziom finansowania - bezpłatny
	Gemcytabina (np. Gemcitabinum Accord®)	Wskazana m.in. w skojarzeniu z karboplatyną wskazana jest w leczeniu chorych z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.28. Poziom finansowania - bezpłatny

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
		rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu [ChPL Gemcitabinum Accord®].	
	Dokсорubicyna liposomalna (Caelyx pegylated liposomal®)	Wskazana m.in. w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u chorych, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem [ChPL Caelyx pegylated liposomal®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.22. Poziom finansowania - bezpłatny
Rak dróg żółciowych	Cisplatyna (np. Cisplatinum Accord®)	Wskazana do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder, zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników [ChPL Cisplatinum Accord®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.25. Poziom finansowania - bezpłatny
	Gemcytabina (np. Gemcitabinum Accord®)	Wskazana w leczeniu raka pęcherza moczowego, gruczolakoraka trzustki, niedrobnokomórkowego raka płuca, nabłonkowego raka jajnika [ChPL Gemcitabinum Accord®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.28. Poziom finansowania - bezpłatny
	Fluorouracyl (np. Fluorouracil Accord®)	Wskazany w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami, zaawansowanego raka żołądka, trzustki, przełyku i piersi, jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy [ChPL Fluorouracil Accord®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.22. Poziom finansowania - bezpłatny
	Oksaliplatyna (np. Oksaliplatin Kabi®)	Wskazana w skojarzeniu z 5-FU i kwasem folinowym do stosowania w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia po całkowitej resekcji guza pierwotnego oraz leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami [ChPL Oksaliplatin Kabi®].	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załączniki C46. Poziom finansowania - bezpłatny
	Leukoworyna (np. Calcium folinate Sandoz®)	Wskazana w połączeniu z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej [ChPL Calcium folinate Sandoz®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.0.02. Poziom finansowania - bezpłatny
Neuroblastoma	Topotekan (np. Topotecanum Accord®)	Wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami, u chorych u których chemioterapia pierwszego lub kolejnego rzutu okazała się nieskuteczna, u chorych z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca, u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie. Topotekan w skojarzeniu z cisplatiną jest wskazany do leczenia chorych z rakiem szyjki macicy, nawracającym po radioterapii oraz u pacjentek w stadium IVB	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.57.2. Poziom finansowania - bezpłatny

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
		zaawansowania choroby. U chorych, które wcześniej otrzymywały cisplatynę, zastosowanie terapii skojarzonej jest uzasadnione w przypadku długotrwałego okresu bez leczenia [ChPL Topotecanum Accord®].	
	Cyklofosfamid (Endoxan®)	Wskazany m.in. w leczeniu neuroblastoma (nerwiak niedojrzały) [ChPL Endoxan®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.13. Poziom finansowania: bezpłatny Finansowany we wskazaniu nowotwory złośliwe. Poziom finansowania: bezpłatny do limitu Finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom finansowania: ryczałt
	Etopozyd (np. Etoposid-Ebewe®)	Wskazany w leczeniu m.in. raka jądra, drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika [ChPL Etoposid-Ebewe®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.24. Poziom finansowania - bezpłatny
	Temozolomid (np. Temozolomide Accord®)	Wskazany w leczeniu dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii oraz dzieci od trzech lat, młodzieży i dorosłych chorych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu [ChPL Temozolomide Accord®].	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.64. Poziom finansowania - bezpłatny
	Irynotekan (np. Irinotecan Accord®)	Wskazany do stosowania w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego i odbytnicy [ChPL Irinotecan Accord®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.35. Poziom finansowania- bezpłatny
	Dinutuksymab (Qarziba®)	Wskazany do leczenia nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez [ChPL Qarziba®]	Leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego Program lekowy B.110. Poziom finansowania - bezpłatny

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
	Pteryksafor (np. Mozobil®)	Wskazany m.in. u dorosłych w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest stosowany do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia dorosłym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca [ChPL Mozobil®]. Wskazany m.in. u dzieci (od 1 roku do <18 lat) w skojarzeniu z G-CSF jest stosowany do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia dzieciom z chłoniakiem lub złośliwymi guzami litymi [ChPL Mozobil®].	Finansowanie w ramach RDTL
Nowotwory głowy i szyi	Niwolumab (np. Opdivo®)	Wskazany w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych [ChPL Opdivo®].	Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi – Program lekowy B.52. Poziom finansowania - bezpłatny
	Pembrolizumab (np. Keytruda®)	Wskazany w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 . Wskazany w monoterapii do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu [ChPL Keytruda®]	Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi – Program lekowy B.52. Poziom finansowania - bezpłatny
	Cisplatyna (np. Cisplatin-Ebewe®)	Wskazana m.in. w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi [ChPL Cisplatin-Ebewe®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.11. Poziom finansowania - bezpłatny
	Karboplatyna (np. Carbomedac®)	Wskazana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, w leczeniu zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego i drobnokomórkowego raka płuca [ChPL Carbomedac®].	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.6. Poziom finansowania - bezpłatny
	Fluorouracyl (np. Fluorouracil Accord®)	Wskazany m.in. w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub miejscowo nawracającego [ChPL Fluorouracil Accord®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.26. Poziom finansowania - bezpłatny

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
CUP	Fluorouracyl (np. Fluorouracil Accord®)	Wskazany w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami, zaawansowanego raka żołądka, trzustki, przełyku i piersi, jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy [ChPL Fluorouracil Accord®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.22. Poziom finansowania - bezpłatny
Guz nadnerczy	Mitotan (np. Lysodren®)	Leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy (nieoperacyjnego, z przerzutami lub wznową nowotworową) [ChPL Lysodren®]	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.43. Poziom finansowania - bezpłatny
	Etopozyd (np. Etoposid-Ebewe®)	Wskazany w leczeniu m.in. raka jądra, drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika [ChPL Etoposid-Ebewe®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.24. Poziom finansowania - bezpłatny
	Doksorubicyna (np. Doxorubicin-Ebewe®)	Wskazany w leczeniu mięsaków kości, raka pęcherza moczowego. Stosowanie leku daje wyraźne korzyści w leczeniu m.in. raka gruczołu krokowego [ChPL Doxorubicin-Ebewe®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.20. Poziom finansowania - bezpłatny
	Cisplatyna (np. Cisplatinum Accord®)	Wskazana do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder, zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników [ChPL Cisplatinum Accord®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.11. Poziom finansowania - bezpłatny
Nowotwory męskich narządów płciowych	Docetaksel (np. Docetaxel Accord®)	Wskazany w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, jest wskazany w leczeniu chorych z rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony z przerzutami [ChPL Docetaxel Accord®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.19. Poziom finansowania - bezpłatny
	Karboplatyna (np. Carbomedac®)	Wskazany w leczeniu zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego oraz drobnokomórkowego raka płuca [ChPL Carbomedac®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.6. Poziom finansowania - bezpłatny
	Cisplatyna (np. Cisplatinum Accord®)	Wskazana do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder, zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników [ChPL Cisplatinum Accord®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.11. Poziom finansowania - bezpłatny

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
	Fluorouracyl (np. Fluorouracil Accord®)	Wskazany w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami, zaawansowanego raka żołądka, trzustki, przełyku i piersi, jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy [ChPL Fluorouracil Accord®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.22. Poziom finansowania - bezpłatny
	Paklitaksel (np. Paclitaxel-Ebewe®)	Wskazany w leczeniu przerzutowego raka piersi, raka jajnika oraz niedrobnokomórkowego raka płuc u dorosłych chorych [ChPL Paclitaxel-Ebewe®].	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.47. Poziom finansowania - bezpłatny
	Metotreksat (np. Methotrex-Ebewe®)	Wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenie stawów u dorosłych chorych, odpornej na leczenie postaci uogólnionej łuszczycy pospolitej, włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów [ChPL Methotrex-Ebewe®]	Produkt leczniczy finansowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.41. Poziom finansowania - bezpłatny
Guzy OUN – populacja pediatria	Temozolomid (np. Temozolamide Accord®)	Wskazany u dzieci od 3 lat, młodzieży oraz chorych dorosłych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu [ChPL Temozolamide Accord®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.64. Poziom finansowania - bezpłatny
	Deksametazon (np. Demezón®)	Wskazany w leczeniu ostrych stanów zagrożenia życia wymagających podania glikokortykosteroidów (m.in. wstrząs, obrzęk mózgu, stan astmatyczny). W sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej [ChPL Demezón®].	Refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz pozarejestracyjnie w nowotworach złośliwych - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL oraz w nowotworach złośliwych - premedykacja- w przypadkach innych niż określone w ChPL Poziom finansowania – ryczałt Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.0.17. Poziom finansowania - bezpłatny
Guzy zewnątrzczaszkowe – populacja pediatria	Trabectedyna (np. Yondelis®)	Wskazany w leczeniu chorych dorosłych z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u chorych niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami [ChPL Yondelis®]	Program lekowy Leczenie mięsaków tkanek miękkich - Załącznik B.8. Poziom finansowania - bezpłatny

Rodzaj guza	Komparatory dla ENT	Wskazanie z ChPL	Finansowanie
	Ipilimumab (np. Yervoy®)	Wskazany w leczeniu czerniaka, raka nerkowokomórkowego, niedrobnokomórkowego raka płuca [ChPL Yervoy®].	Program lekowy Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych – Załącznik B.59. Poziom finansowania - bezpłatny
	Dakarbazyna (np. Detimedac®)	Wskazana w leczeniu chorych z czerniakiem złośliwym przerzutowym, w zaawansowanej chorobie Hodgkina oraz zaawansowanych mięsakach tkanek miękkich u dorosłych (z wyjątkiem międzybłoniaka i mięsaka Kaposiego) [ChPL Detimedac®].	Finansowany w ramach katalogu chemioterapii - Załącznik C.16. Poziom finansowania - bezpłatny

5.1.2. Charakterystyka komparatorów

Tabela 13.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
<p>Atezolizumab [ChPL Tecentriq®] Lek przeciwnowotworowy, przeciwciało monoklonalne Kod ATC: L01FF05</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration GmbH Data dopuszczenia do obrotu: 21.09.2017 Data przedłużenia pozwolenia: 25.04.2022</p>	<p>Atezolizumab wiążąc się bezpośrednio z ligandem receptora PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, jak również reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem tej interakcji.</p>	<p>Produkt leczniczy Tecentriq® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Chorzy z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq® powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany lub rozsiany raki urotelialny (UC) u dorosłych chorych • w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsianym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. <i>triple-negative breast cancer</i>, TNBC), z ekspansją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC)≥1%, którzy wcześniej nie 	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq® wynosi: 840 mg podawana dożylnie co dwa tygodnie, 1200 mg podawana dożylnie co 3 tygodnie lub 1680 mg podawana dożylnie co cztery tygodnie.</p>	<p>NDRP</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
			otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsiaanej.		
<p>Bewacyzumab [ChPL Avastin®]</p> <p>Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne</p> <p>Kod ATC: L01FG01</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Mabxience Research SL</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 26.03.2021</p>	<p>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 nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń, przez co hamuje jego wzrost.</p>	<p>Produkt leczniczy Avastin® jest wskazany do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej (w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem); • nawrotowy, wrażliwy na związki platyny rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej (w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub karboplatiną i paklitakselem); • nawrotowy, oporny na związki platyny rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej (w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną); <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (w skojarzeniu z fluoropirymidyną); • rozsiaany rak piersi (w skojarzeniu z paklitakselem lub kapecytabiną); • NDRP nieoperacyjny, zaawansowany, z przerzutami (w skojarzeniu z pochodnymi platyny); • NDRP nieoperacyjny, zaawansowany, z przerzutami, 	<p>Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Alymsys® to 15 mg/kg masy ciała podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.</p> <p>Leczenie nawrotu choroby wrażliwej na związki platyny:</p> <p>Avastin® jest stosowany w skojarzeniu albo z karboplatiną i gemcytabiną przez 6 do 10 cykli, albo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem przez 6 do 8 cykli, a następnie w monoterapii aż do stwierdzenia progresji choroby. Zalecana dawka produktu Avastin® to 15 mg/kg masy ciała raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.</p> <p>Leczenie nawrotu choroby odpornej na związki platyny:</p> <p>Avastin® jest stosowany</p>	<p>Guzy ginekologiczne</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
			<p>EGFR+ (w skojarzeniu z erlotynibem);</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany i/lub rozsiany rak nerki (w skojarzeniu z interferonem alfa-2a; • przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy (w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u chorych, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem). 	<p>w skojarzeniu z jednym z następujących leków – paklitakselem, topotekanem (podawany w odstępach tygodniowych) lub pegylowaną liposomalną dokсорubicyną. Zalecana dawka produktu Avastin® wynosi 10 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie w postaci wlewu dożylnego. W przypadku stosowania produktu Avastin® w skojarzeniu z topotekanem (podawanym w dniach 1-5, co 3 tygodnie), zalecana dawka produktu Avastin® wynosi 15mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w postaci wlewu dożylnego.</p>	
<p>Cisplatyna [ChPL Cisplatinum Accord®] Leki przeciwnowotworowe, związki platyny Kod ATC: L01XA01</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. Data dopuszczenia do obrotu: 20.01.2011</p>	<p>Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA. Na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne</p>	<p>Produkt leczniczy Cisplatinum Accord® jest wskazany do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder; • zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników; 	<p>W monoterapii zalecane są dwa schematy dawkowania: Pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² pc., podawana co 3 do 4 tygodni; Od 15 do 20 mg/m² pc./dobę przez 5</p>	<p>Rak ślinianki Rak dróg żółciowych Rak trzustki Rak głowy i szyi Rak pęcherza</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
	Data przedłużenia pozwolenia: 29.04.2016	działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne.	<ul style="list-style-type: none"> • zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego; • zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi; • zaawansowanego lub przerzutowego; niedrobnokomórkowego raka płuca; • zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca; • raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią. 	kolejnych dni co 3 do 4 tygodni. Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m ² pc., co 3 do 4 tygodni.	
Cyklofosfamid [ChPL Endoxan®] Kod ATC L01AA01	Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o. Data dopuszczenia do obrotu: 01.09.1993 Data przedłużenia pozwolenia: 18.12.2013	Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA - białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2.	Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w neuroblastomie (nerwiak niedojrzały) oraz kostniakomięsaku. Inne wskazania to: <ul style="list-style-type: none"> • białaczki; • chłoniaki złośliwe; • rak jajnika; • rak piersi; • drobnokomórkowy rak płuc; • mięsak Ewinga; 	Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego chorego. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazaniami terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia chorego i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych. Dotyczy do zarówno	Rak ślinianki Mięsak kości Neuroblastoma

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
			<ul style="list-style-type: none"> mięśniakomięsak prążkowy u dzieci; ziarniniak Wegenera. <p>Cyklofosfamid jest również stosowany jako leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.</p>	podania dożylnego, jak i doustnego leku.	
<p>Docetaksel [ChPL Docetaxel Accord®] taksany Kod ATC: L01CD02</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare S.L.U. Data dopuszczenia do obrotu: 22.05.2012 Data przedłużenia pozwolenia: 23.02.2017</p>	<p>Lek przeciwnowotworowy, działający poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwale mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano <i>in vitro</i>, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy. Wykazano <i>in vitro</i> w testach na klonogenność, że docetaksel działa cytotoksycznie na komórki różnych linii nowotworowych mysich i ludzkich, a także na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych guzów nowotworowych u ludzi.</p>	<p>NDRP</p> <p>Produkt leczniczy Docetaxel-Accord® jest wskazany w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii oraz w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu chorych z nieresekcyjnym NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u chorych, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.</p> <p>Rak piersi</p> <p>Produkt leczniczy Docetaxel-Accord® w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem jest wskazany w leczeniu uzupełniającym u chorych z operacyjnym rakiem piersi z (lub bez) przerzutami do węzłów chłonnych.</p> <p>Leczenie uzupełniające u chorych z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych</p>	<p><u>NDRP</u></p> <p>Zalecany schemat dawkowania dla chorych z NDRP, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc., a następnie natychmiast cisplatyna w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut.</p> <p>U chorych po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.</p> <p><u>Rak piersi</u></p> <p>W leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami</p>	<p>NDRP</p> <p>Rak piersi Rak żołądka Rak połączenia przełykowo-żołądkowego Rak prostaty</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
			<p>powinno być ograniczone do chorych kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dla pierwotnego leczenia wczesnego raka piersi.</p> <p>Docetaxel Accord® w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka z przerzutami u chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej leków cytostatycznych w tym wskazaniu.</p> <p>Docetaxel Accord® w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniej stosowanych leków cytotoksycznych. Wcześniejsze leczenie powinno zawierać antracyklinę lub lek alkilujący.</p> <p>Docetaxel Accord® w połączeniu z trastuzumabem jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u chorych, u których guzy wskazują nadekspresję genu HER2 i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.</p> <p>Docetaxel Accord® w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu</p>	<p>zalecana dawka produktu w monoterapii wynosi 100 mg/m² pc.</p> <p><u>Gruzołakorak żołądka</u></p> <p>Zalecana dawka produktu Docetaxel Accord® wynosi 75 mg/m² pc., w godzinnej infuzji. Następnie podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m² pc. w infuzji trwającej od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1. dobie). Następnie przez 5 dni podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m² pc. w postaci ciągłej infuzji trwającej 24 godziny. Pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu infuzji cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co trzy tygodnie.</p> <p><u>Rak prostaty</u></p> <p>Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami: Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg</p>	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
			<p>stosowanej wcześniej chemioterapii cytotoksycznej. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracyklinę.</p> <p>Gruzołakorak żołądka</p> <p>Docetaxel Accord® w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka wpustu żołądka u chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.</p> <p>Rak prostaty</p> <p>Docetaxel Accord® w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego, jest wskazany w leczeniu chorych z rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony z przerzutami.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rak głowy i szyi. 	<p>prednizonu lub prednizolonu, dwa razy na dobę.</p>	
<p>Doksorubicyny chlorowodorek [ChPL Adriblastina PSF®] Antracykliny i związki pochodne Kod ATC: L01DB02</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG Data dopuszczenia do obrotu: 20.12.1999 Data przedłużenia</p>	<p>Doksorubicyna jest cytotoksycznym antybiotykiem antracyklinowym izolowanym z hodowli <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i>. Działanie cytotoksyczne doksorubicyny na komórki nowotworów złośliwych i jej toksyczne działanie na</p>	<p>Produkt leczniczy Adriblastina PFS® wskazany jest w leczeniu następujących typów nowotworów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mięsaki kości i tkanek miękkich; • rak piersi, również jako składnik leczenia uzupełniającego u kobiet po resekcji nowotworu piersi z zajęciem węzłów pachowych; 	<p>Całkowita dawka doksorubicyny na cykl może się różnić w zależności od wskazania oraz zastosowanego schematu leczenia. Schematy ze standardową dawką początkową</p>	<p>Rak ślinianki Mięsak kości Rak piersi</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
	pozwolenia; 04.10.2013	różne narządy są związane ze zdolnością doksorubicyny do interkalacji zasad nukleinowych oraz do wiązania się z lipidami błony komórkowej. Interkalacja hamuje replikację nukleotydów i działanie polimeraz DNA i RNA. Ważnym mechanizmem działania cytotoksycznego doksorubicyny wydaje się jej interakcja z topoizomerazą II prowadzącą do powstania rozszczepialnych kompleksów z DNA.	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwory głowy i szyi. <p>Pozostałe wskazania obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostrą białaczkę limfoblastyczną; • ostrą białaczkę szpikową; • białaczki przewlekłe; • ziarnicę złośliwą; • chłoniaki niezziarnicze; • szpiczaka mnogiego; • mięsaka Ewinga; • neuroblastomę; • mięsaka prążkowanokomórkowego; • guza Wilmsa; • raka trzonu macicy; • raka jajnika; • nienasieniakowy nowotwór jądra; • raka gruczołu krokowego; • raka pęcherza moczowego; • raka płuca; • raka żołądka; • pierwotnego raka wątrobokomórkowego; • rak gruczołu tarczowego. 	<p>W przypadku stosowania doksorubicyny w monoterapii zalecana standardowa dawka początkowa w jednym cyklu u dorosłych wynosi 60-90 mg/m² pc. Całkowita dawka początkowa w jednym cyklu może zostać podana w postaci jednej dawki pojedynczej lub podzielonej w ciągu kolejnych 3 dni, lub w 1. i 8. dniu cyklu. W przypadku prawidłowego ustępowania objawów toksycznego działania produktu, każdy cykl leczenia należy powtarzać co 3-4 tygodnie. Wykazano, że skuteczne jest również podawanie doksorubicyny według schematu 10-20 mg/m² pc. raz na tydzień. W przypadku stosowania doksorubicyny jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o potencjalnie podobnej toksyczności zalecana dawka w jednym cyklu</p>	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
				wynosi od 30 do 60 mg/m ² pc.	
<p>Epirubicyny chlorowoderek [ChPL Epirubicin Accord®] Antracykliny i substancje pochodne Kod ATC: L01DB03</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Limited Data dopuszczenia do obrotu: 20.07.2010</p>	<p>Epirubicyna jest antybiotykiem z grupy antracyklin o właściwościach cytotoksycznych. Mechanizm działania epirubicyny polega na zdolności wiązania DNA. Epirubicyna szybko przenika do komórek, umiejscawia się w jądrze komórkowym hamując syntezę kwasu nukleinowego i mitozę.</p>	<p>Epirubicyna jest stosowana w leczeniu raka piersi</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rak żołądka; rak pęcherza moczowego. 	<p>W przypadku stosowania epirubicyny w monoterapii, zalecana dawka u dorosłych wynosi 60-90 mg/m² pc. Epirubicynę należy podawać dożylnie przez 3 do 5 minut. Podanie dawki należy powtarzać w odstępach 21-dniowych.</p> <p>W leczeniu adjuwantowym chorych z niezaawansowanym rakiem piersi z zajęciem węzłów chłonnych zaleca się podawanie epirubicyny dożylnie w dawce od 100 mg/m² (jako pojedynczą dawkę pierwszego dnia terapii) do 120 mg/m² (podzielone na dwie dawki dnia 1. i 8.), co 3-4 tygodnie w skojarzeniu z podawanym dożylnie cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem oraz podawanym doustnie tamoksyfenem.</p>	<p>Rak piersi</p>
<p>Etopozyd [ChPL Etoposid-Ebewe®]</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny:</p>	<p>Główny efekt działania etopozydu wydaje się mieć</p>	<p>Wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> rak jądra; 	<p>Zalecane dla dorosłych chorych dawki to 50 do</p>	<p>Mięsak kości Neuroblastoma</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
<p>Cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny Kod ATC: L01CB01</p>	<p>EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. Data dopuszczenia do obrotu: 03.07.1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2013</p>	<p>miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (10 µg/ml lub większych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania epozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenie się wolnych rodników.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • drobnokomórkowy rak płuc; • chłoniak Hodgkina; • chłoniak nieziarniczny; • ostra białaczka szpikowa; • ciążowa choroba trofoblastyczna; • rak jajnika. 	<p>100 mg/m² pc./dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby.</p>	
<p>Ewerolimus [ChPL Afinitor®] Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych Kod ATC: L01EG02</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited Data dopuszczenia do obrotu: 3.08.2009 Data ostatniego przedłużenia</p>	<p>Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6</p>	<p>Produkt leczniczy Afinitor® jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych chorych z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez 	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Afinitor® wynosi: 10 mg raz na dobę doustnie. Należy przyjmować go codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub bez tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów niemożliwej do</p>	<p>Guzy neuroendokrynne</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
	pozwolenia: 02.04.2019	(S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> .	nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy; <ul style="list-style-type: none"> nieoperacyjny lub z przerzutami, wysoko zróżnicowany (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynny nowotwór neuroendokryny układu pokarmowego lub płuc u dorosłych z postępującą chorobą; zaawansowany rak nerkowokomórkowy, u chorych u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego). 	zaakceptowania toksyczności.	
Fluorouracyl [ChPL Fluorouracil Accord®] Antymetabolyt Kod ATC: L01BC02	Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. Data dopuszczenia do	Lek działa przeciwmetabolicznie. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje syntezę DNA, blokując konwersję kwasu	Produkt leczniczy Fluorouracil Accord® jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, zaawansowanego raka trzustki, zaawansowanego raka przełyku. <u>Pozostałe wskazania:</u>	<u>Rak żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego:</u> Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu to 200 mg/m ² p.c./dobę podawana w ciągłym	Rak żołądka Rak połączenia przełykowo-żołądkowego Rak dróg żółciowych Rak trzustki

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
	obrotu: 24.03.2010 r.	deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntetazę tymidylową. Fluorouracyl może również hamować syntezę RNA.	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami; jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy; w leczeniu raka piersi zaawansowanego lub z przerzutami; jako leczenie uzupełniające pierwotnego, operacyjnego, inwazyjnego raka piersi; w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u chorych wcześniej nieleczonych; w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub miejscowo nawracającego. 	wlewie dożylnym przez 3 tygodnie. Zaleca się zastosowanie 6 cykli leczenia. <u>Rak trzustki:</u> Dawka waha się w granicach 200-500 mg/m ² p.c na dobę podawana we wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub wlewie dożylnym w zależności od zastosowanego schematu leczenia i powtarzana cyklicznie.	CUP
Gemcytabina [ChPL Gemcitabine Accord®] Analogi pirymidyn Kod ATC: L01BC05	Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. Data dopuszczenia do obrotu: 15.02.2010 Data przedłużenia pozwolenia: 24.10.2018	Gemcytabina, która jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazę nukleozydową do aktywnych nukleozydów: difosforanu i trifosforanu. Cytotoksyczne działanie gemcytabiny wynika z zahamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania. Pierwszy hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, odpowiedzialnej wyłącznie za katalizowanie reakcji	Rak piersi Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu chorych z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których nastąpił nawrót po uzupełniającej/neoadiuwantowej chemioterapii obejmującej antracykliny, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania. Gruzołak trzustki Gemcytabina wskazana jest w leczeniu chorych z	<u>Rak piersi</u> W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zaleca się podanie paklitakselu (175 mg/m ² pc.) w około 3-godzinnej infuzji dożylniej w 1. dniu, a następnie w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu podawana jest gemcytabina (1250 mg/m ² pc.) w 30-minutowej infuzji. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez	Rak piersi Rak dróg żółciowych Rak trzustki

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
		<p>prowadzących do powstawania trifosforanów dezoksynukleotydów do syntezy DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu zmniejsza stężenie wszystkich dezoksynukleotydów, a zwłaszcza stężenie dCTP. Drugi konkuruje z dCTP o wbudowanie do DNA (zjawisko samowzmocnienia).</p>	<p>gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rak pęcherza moczowego; • NDRP; • nabłonkowy rak jajnika. 	<p>chorego można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p> <p><u>Rak trzustki</u></p> <p>Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m² pc. Podawana w 30-minutowej dożylniej infuzji. Produkt podaje się raz w tygodniu przez okres do 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie w każdym okresie 4-tygodniowym. W zależności od stopnia odczuwanej przez chorego toksyczności można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p>	
<p>Ifosfamid [ChPL Holoxan®] Kod ATC: L01AA06</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o.</p>	<p>Cytotoksyczny efekt działania ifosfamidenu polega na interakcji jego alkilujących metabolitów z DNA. Głównym miejscem</p>	<p><u>Wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mięsaki tkanek miękkich, w tym mięsak kościopochodny i 	<p>W monoterapii dorosłych, najczęściej stosowany schemat leczenia oparty jest na dawkach</p>	<p>MTM</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
	Data dopuszczenia do obrotu: 03.06.1981 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.10.2013	działania są mostki fosfodiestrowe DNA. Alkilacja powoduje rozpad mostków oraz powstawanie wiązań krzyżowych. W cyklu komórkowym opóźnieniu ulega faza G2. Efekt cytotoksyczny nie jest specyficzny dla tej fazy cyklu komórkowego, ale zależy specyficznie od cyklu komórkowego.	mięsak prążkowanokomórkowy; <ul style="list-style-type: none"> rak jądra; rak jajnika; rak szyjki macicy; rak piersi; niedrobnokomórkowy rak płuc; drobnokomórkowy rak płuc; mięsak Ewinga; chłoniak złośliwy niezziarniczny; ziarnica złośliwa. 	frakcjonowanych: Holoxan jest podawany dożylnie w dawkach podzielonych wynoszących 1,2-2,4 g/m ² powierzchni ciała (30 do 60 mg/kg masy ciała) na dobę przez 5 kolejnych dni. Całkowita dawka podana w całym cyklu wynosi 6 – 12 g/m ² powierzchni ciała (150 do 300 mg/kg masy ciała). Czas wlewu: od około 30 do 120 min, w zależności od objętości podawanego roztworu.	
Irynotekan [ChPL Irinotecan Accord®] Inne leki przeciwnowotworowe Kod ATC: L01XX19	Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. Data dopuszczenia do obrotu: 23.09.2016	Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny, działa jako swoisty inhibitor topoizomerazy I DNA. Hamowanie topoizomerazy I przez irynotekan powoduje powstawanie jednoniciowych odcinków DNA, blokujących widełki replikacyjne DNA i odpowiedzialnych za cytotoksyczne właściwości leku.	Irinotecan Accord® jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego i odbytnicy w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u chorych, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej; w monoterapii u chorych po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem.	Zalecana dawka produktu leczniczego Irinotecan Accord® wynosi 350 mg/m ² pc. podawana raz na trzy tygodnie, we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut.	GI (non-CRC) Rak trzustki Neuroblastoma
Kapecytabina [ChPL Capecitabine Accord®]	Podmiot odpowiedzialny:	Kapecytabina działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-FU. Kapecytabina jest	Produkt Capecitabine Accord® w skojarzeniu z docetakselem wskazany jest w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym	<u>Monoterapia:</u> zalecana dawka początkowa	Rak piersi Rak trzustki

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
<p>Leki przeciwnowotworowe. antymetabolity, analogi pirymidyny Kod ATC: L01BC06</p>	<p>Accord Healthcare S.L.U Data dopuszczenia do obrotu: 20.04.2012 Data przedłużenia pozwolenia: 09.01.2017</p>	<p>aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa, jest obecna w tkankach guza, ale występuje też zwykle w prawidłowych komórkach, chociaż w niższym stężeniu. Metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co wpływa na syntezę DNA. Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.</p>	<p>rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny. Produkt Capecitabine Accord® jest również wskazany w monoterapii chorych z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u chorych, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rak okrężnicy; • rak jelita grubego i odbytnicy; • rak żołądka. 	<p>kapecytabiny w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m² pc. podawana 2 razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa.</p> <p><u>Skojarzenie z docetakselem:</u> zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w 1 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie. U chorych otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i docetakselem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w ChPL docetakselu.</p>	<p>Guzy neuroendokryne</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
<p>Karboplatyna [ChPL Carbomedac®] Związki platyny Kod ATC: L01XA02</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Data dopuszczenia do obrotu: 16.11.2010 Data przedłużenia pozwolenia: 29.09.2017</p>	<p>Karboplatyna ma biochemiczne właściwości podobne do cisplatyny, w związku z tym tworzy głównie wewnątrzłańcuchowe i międzyłańcuchowe wiązania poprzeczne z DNA. Karboplatyna wykazuje działanie porównywalne do cisplatyny przeciwko różnym guzom niezależnie od ich umiejscowienia.</p>	<p>Carbomedac w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi jest wskazany w leczeniu następujących nowotworów złośliwych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego; • drobnokomórkowego raka płuca. 	<p>Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z prawidłową czynnością nerek, 60 ml/min wynosi 400 mg/m² pc. jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożyłnej trwającej od 15 do 60 min.</p>	<p>Rak ślinianek / MASC Nowotwory głowy i szyi Guzy ginekologiczne Nowotwory męskich narządów płciowych</p>
<p>Lanreotyd [ChPL Somatuline AutoGel®] Hormony przysadki i podwzgórza i ich analogi; somatostatyna i analogi. Kod ATC: H01CB03</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Ipsen Pharma Data dopuszczenia do obrotu: 29.04.2004 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.11.2014</p>	<p>Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Lanreotyd jest inhibitorem różnych funkcji endokrynych, neuroendokrynych, egzokrynych i parakrynych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostatyny (SSTR) 2 i 5, oraz obniżone powinowactwo do ludzkich receptorów SSTR 1, 3 i 4. Uważa się, że działanie produktu na receptory SSTR 2 i 5 jest</p>	<p>Produkt leczniczy Somatuline AutoGel® jest wskazany w leczeniu guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych G1 i części guzów G2 środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych chorych z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami oraz w leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynymi.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • długotrwałe leczenie chorych na akromegalię; 	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Somatuline Autogel® wynosi jedno wstrzyknięcie 120 mg podawane co 28 dni tak długo, jak jest to konieczne w celu kontroli guza.</p>	<p>Guzy neuroendokryne</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
		<p>głównym mechanizmem odpowiedzialnym za zahamowanie wydzielania GH. Lanreotyd wykazuje wyższą aktywność niż naturalna somatostatyna oraz cechuje się dłuższym czasem działania.</p> <p>Lanreotyd, podobnie jak somatostatyna, wykazuje ogólne działanie hamujące czynność zewnątrzwydzielniczą. Hamuje podstawowe wydzielanie motyliny, GIP (żołądkowego peptydu hamującego) oraz polipeptydu trzustkowego. Lanreotyd zmniejsza także stężenie chromograniny A w osoczu i 5-HIAA (kwas 5-hydroksyindoloocetowy) w moczu u chorych z guzami GEP-NET i podwyższonym stężeniem tych markerów nowotworowych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie objawów związanych z akromegalią. 		
<p>Leukoworyna [ChPL Calcium folinate Sandoz®] Odrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym Kod ACT: V03AF03</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH Data dopuszczenia do obrotu: 22.12.2016</p>	<p>Folian wapnia jest aktywnym metabolitem kwasu folinowego i ważnym koenzymem w biosyntezie kwasów nukleinowych podczas leczenia cytostatykami. Folian wapnia jest często stosowany w celu</p>	<p>Wskazania do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działania antagonistów kwasu foliowego (takich jak metotreksat) w terapii cytotoksycznej oraz w przypadku przedawkowania u 	<p><u>Terapia skojarzona z 5-FU w leczeniu cytostatycznym</u> Dawkowanie 5-FU i folianu wapnia jest różne w różnych schematach leczenia. <u>Schemat 2-tygodniowy</u></p>	<p>Rak trzustki Rak dróg żółciowych</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
		<p>zmniejszenia działania toksycznego antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat, trymetoprym, pirymetamina. Folinian wapnia wnika do komórki i chroni ją przed toksycznym działaniem antagonistów kwasu foliowego.</p>	<p>dorosłych i dzieci. W przypadku terapii cytotoksycznej procedura ta jest zwykle określana jako „leczenie ochronne folinianem wapnia”;</p> <ul style="list-style-type: none"> • jednocześnie z fluorouracylem w terapii cytotoksycznej. 	<p>Folinian wapnia podaje się w dawce 200 mg/m² pc. w dwugodzinnej infuzji dożylniej, następnie 5-fluorouracyl w dawce 400 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i w dawce 600 mg/m² pc. w 22-godzinnej infuzji przez dwa kolejne dni (w dniu 1. i 2.), co 2 tygodnie.</p> <p><u>Schemat tygodniowy</u></p> <p>Folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, albo 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w 2-godzinnej infuzji, oraz 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. (bolus) w trakcie trwania (w środku) lub pod koniec infuzji folinianu wapnia.</p> <p><u>Schemat miesięczny</u></p> <p>Folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w dwugodzinnej infuzji dożylniej i natychmiast podaje się 5-fluorouracyl</p>	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
				w dawce 425 mg/m ² pc. lub 370 mg/m ² pc. (bolus), przez 5 kolejnych dni.	
<p>Nab-paclitaxel [ChPL Abraxane®] Leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany, Kod ATC: L01CD01</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Data dopuszczenia do obrotu: 11.01.2008 Data przedłużenia pozwolenia: 14.01.2013</p>	<p>Paclitaxel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą jest lekiem przeciwmikrotubulowym, promującym budowę mikrotubul z dimerów tubuliny i stabilizującym mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. W wyniku tej stabilizacji następuje zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i mitozy komórki. Poza tym, paclitaxel wywołuje tworzenie zaburzonych formacji lub „pęczków” mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubul w czasie mitozy.</p>	<p>Produkt leczniczy Abraxane® w skojarzeniu z gemcytabiną wskazany jest w leczeniu pierwszej linii przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rak piersi; NDRP. 	<p>Zalecana dawka produktu Abraxane w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną wynosi 125 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Zalecana jednoczesna dawka gemcytabiny podawanej we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, niezwłocznie po zakończeniu podawania produktu Abraxane, wynosi 1 000 mg/m² pc., w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu.</p>	<p>Rak trzustki</p>
<p>Nintedanib [ChPL Vargatef®] Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowo-tyrozynowej</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Boehringer Ingelheim International GmbH</p>	<p>Nintedanib jest inhibitorem angiokinaz o potrójnym mechanizmie działania, blokującym aktywność kinaz receptorów VEGFR 1-3, receptorów PDGFR α i β</p>	<p>Produkt leczniczy Vargatef® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o utkaniu</p>	<p>Zalecana dawka to 200 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach, w dniach 2.do 21.</p>	<p>NDRP</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
Kod ATC: L01EX09	Data dopuszczenia do obrotu: 21.11.2014 Data przedłużenia pozwolenia: 26.08.2019	oraz receptorów FGFR 1-3. Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania ATP tych receptorów i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych, co jest niezbędne dla proliferacji i przeżycia komórek śródbłonna, jak i komórek okołonaczyniowych. Oprócz tego hamowana jest fms-podobna kinaza tyrozynowa białek (Flt)-3, kinaza tyrozynowa białek specyficzna dla limfocytów (Lck) i kinaza tyrozynowa białek protoonkogenów src (Src).	gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszej linii.	standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia docetakselem.	
Niwolumab [ChPL Opdivo®] Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne Kod ATC: L01XC17	Podmiot odpowiedzialny: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Data dopuszczenia do obrotu: 19.06.2015 Data przedłużenia pozwolenia: 23.04.2020	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1.	Produkt leczniczy Opdivo® w monoterapii jest wskazany w leczeniu nie drobnokomórkowego raka płuc miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. Produkt leczniczy Opdivo® w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w	Zalecana dawka wynosi, w zależności od wskazania, albo 240 mg niwolumabu podawanego co 2 tygodnie albo 480 mg niwolumabu podawanego co 4 tygodnie.	Nowotwory głowy i szyi Rak połączenia przełykowo-żołądkowego NDRP

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
			<p>genie EGFR lub translokacje w genie ALK.</p> <p>Produkt leczniczy Opdivo® w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy Opdivo® w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny; • skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$; • połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii 		

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
			<p>zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$;</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej; • połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5. <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czerniak; • leczenie uzupełniające czerniaka; • rak nerkowokomórkowy; 		

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
			<ul style="list-style-type: none"> • złośliwy międzybłoniak opłucnej; • klasyczny chłoniak Hodgkina; • rak urotelialny; • rak jelita grubego w tym odbytnicy (dMMR lub MSI-H) 		
<p>Oksaliplatyna [ChPL Oxaliplatin Kabi®] Pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny Kod ATC: L01XA03</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. Data dopuszczenia do obrotu: 16.11.2010 r. Data przedłużenia pozwolenia 10.02.2014 r.</p>	<p>Oksaliplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, pochodnych platyny.</p> <p>Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego w warunkach <i>in vitro</i> oraz działa przeciwnowotworowo w warunkach <i>in vivo</i> w różnych układach modelowych guzów.</p> <p>Uwodnione pochodne powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny wchodzą w interakcje z DNA, aby utworzyć połączenia krzyżowe, zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA powodując przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.</p>	<p>Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-FU i FA jest wskazana w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III po całkowitej resekcji guza pierwotnego oraz leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami.</p>	<p>Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, co 2 tygodnie, przez 12 cykli.</p> <p>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.</p> <p>Do stosowania wyłącznie u dorosłych chorych.</p>	<p>Rak trzustki Rak dróg żółciowych</p>
<p>Oktreotyd [ChPL Sandostatin LAR®] Somatostatyna i jej analogi,</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny:</p>	<p>Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej</p>	<p>Produkt leczniczy Sandostatin LAR® jest wskazany w leczeniu objawów u chorych</p>	<p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Sandostatin</p>	<p>Guzy neuroendokrynne</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
Kod ATC: H01CB02	Novartis Poland Sp. z o.o. Data dopuszczenia do obrotu: 24.11.1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.05.2014 r	somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).	z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki <u>Pozostałe wskazania:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowane guzy neuroendokrynne wywodzące się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym; • chorzy z akromegalią; • chorzy będący w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii; • gruczolaki przysadki wydzielające TSH. 	LAR® wynosi: 20 mg co cztery tygodnie w wstrzyknięciu domięśniowym. Chorzy przyjmujący podskórnie produkt leczniczy Sandostatin LAR® powinni kontynuować to leczenie w dawce uprzednio skutecznej przez 2 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu. U chorych, u których po 3 miesiącach leczenia wystąpiło zadowalające złagodzenie objawów i wskaźników biologicznych, dawkę można zmniejszyć do 10 mg podawanych co 4 tygodnie. U chorych, u których po 3 miesiącach leczenia wystąpiło tylko częściowe złagodzenie objawów można zwiększyć dawkę do 30 mg podawanych co 4 tygodnie. W dniach, gdy pomimo leczenia produktem Sandostatin LAR® objawy związane z guzami żołądka, jelit i trzustki są nasilone, można podać	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
				<p>dodatkowo podskórnie produkt leczniczy Sandostin LAR® w dawce stosowanej przed jego wprowadzeniem. Taka sytuacja może się zdarzyć szczególnie podczas pierwszych 2 miesięcy leczenia, zanim zostanie osiągnięte terapeutyczne stężenie oktreotydu.</p>	
<p>Paklitaksel [ChPL Paclitaxel-Ebewe®/ChPL Abraxane®] Leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany Kod ATC: L01CD01</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Data dopuszczenia do obrotu: 17.01.2007 r. Data przedłużenia pozwolenia: 10.01.2012 r.</p>	<p>Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje je zapobiegając ich depolimeryzacji. Wynikiem tego działania jest zahamowanie prawidłowej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, niezbędnej dla podstawowych czynności komórki związanej z interfazą i podziałem mitotycznym.</p>	<p>Rak piersi W leczeniu adjuwantowym paklitaksel jest wskazany u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych po terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie adjuwantowe paklitakselem należy uważać za alternatywę dla przedłużonej terapii AC. Paklitaksel jest wskazany do początkowego leczenia miejscowego zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z trastuzumabem u chorych ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie.</p>	<p>Chemioterapia pierwszej linii w raku piersi W leczeniu skojarzonym z doksyrybicyną (50 mg/m² pc.) paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu doksyrybicyny. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m² pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia. W leczeniu skojarzonym z trastuzumabem dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc.</p>	<p>Rak ślinianki Rak żołądka Rak piersi Rak trzustki Guzy ginekologiczne (rak jajnika i rak trzonu macicy) Nowotwory męskich narządów płciowych (rak prącia)</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
			<p>W monoterapii, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u chorych, u których standardowe leczenie schematami zawierającymi antracyklinę okazało się nieskuteczne lub jest nieodpowiednie.</p> <p><u>Rak jajnika</u></p> <p>Wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną w chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii.</p> <p>Paklitaksel jest wskazany w chemioterapii drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika z przerzutami, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne.</p> <p>Produkt leczniczy Abraxane® w skojarzeniu z gemcytabiną wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego gruczolakoraka trzustki u dorosłych.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niedrobnokomórkowy rak płuc; • mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS. 	<p><u>Chemioterapia drugiej linii w raku piersi</u></p> <p>Zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m² pc., podaje się przez 3 godziny, a następnie podaje się cisplatynę w dawce 80 mg/m² pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p><u>Chemioterapia pierwszego rzutu w raku jajnika</u></p> <p>Zaleca się stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną. Zależnie od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwie dawki paklitakselu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka 175 mg/m² pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie lub • dawka 135 mg/m² pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej, a następnie cisplatyna w dawce 	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
				<p>75 mg/m² pc. z zachowanie trzytygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii</p> <p><u>Chemioterapia drugiego rzutu w raku jajnika</u></p> <p>Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p>Zalecana dawka produktu Abraxane® w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną wynosi 125 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Zalecana jednoczesna dawka gemcytabiny podawanej we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, niezwłocznie po zakończeniu podawania produktu Abraxane®, wynosi 1 000 mg/m² pc., w 1., 8. i 15. dniu</p>	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
				każdego 28-dniowego cyklu.	
<p>Pazopanib [ChPL Votrient®] Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, pozostałe inhibitory kinaz białkowych Kod ATC: L01EX03</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited Data dopuszczenia do obrotu: 14.06.2010 r. Data przedłużenia pozwolenia: 08.01.2018 r.</p>	<p>Pazopanib inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu, płytkowopochodnego czynnika wzrostu oraz receptora czynnika komórek macierzystych, o silnym, wielokierunkowym działaniu. W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację tych receptorów w komórkach.</p>	<p>Produkt Votrient® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z określonymi podtypami zaawansowanego MTM, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zaawansowany rak nerkowokomórkowy (RCC). 	<p>Zalecana dawka pazopanibu w leczeniu MTM wynosi 800 mg raz na dobę.</p>	<p>MTM</p>
<p>Pemetreksed [ChPL Pemetrexed Accord®] Cytostatyki, analogi kwasu foliowego Kod ATC: L01BA04</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare S.L.U. Data dopuszczenia do obrotu: 10.01.2016 r. Data przedłużenia pozwolenia: 09.10.2020 r.</p>	<p>Lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek.</p> <p>W badaniach <i>in vitro</i> wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy</p>	<p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Produkt leczniczy Pemetreksed SUN® w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest jako leczenie pierwszej linii u chorych, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</p> <p>W monoterapii jest wskazana do stosowania jako leczenie podtrzymujące u chorych o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja</p>	<p><u>Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną</u> Zalecana dawka produktu Pemetrexed Accord® wynosi 500 mg/m² pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.</p> <p>Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w czasie 2</p>	<p>NDRP</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
		<p>rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany uczestniczących w biosyntezie <i>de novo</i> nukleotydów tymidynowych i purynowych.</p>	<p>choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p>W monoterapii jest wskazana do stosowania jako leczenie drugiej linii u chorych o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • złośliwy międzybłoniak opłucnej. 	<p>godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Chory musi otrzymać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny.</p> <p><u>Pemetrexed Accord® w monoterapii</u></p> <p>W przypadku chorych z NDRP poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu Pemetrexed Accord® wynosi 500 mg/m² pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.</p>	
<p>Pteryksafor [ChPL Mozobil®] Inne leki immunostymulujące, Kod ATC: L03AX16</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Genzyme Europe B.V.</p> <p>Data dopuszczenia do</p>	<p>Pteryksafor jest pochodną bicyklamową, odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Blokuje wiązanie ligandu macierzystego, zrębowego czynnika-1α. Przyjęto następujący mechanizm</p>	<p>Produkt leczniczy Mozobil® w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest stosowany do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej</p>	<p><u>Dorośli</u> Zalecana dobową dawka pteryksaforu podawana we wstrzyknięciu podskórnym (sc.) wynosi:</p>	<p>Neuroblastoma</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
	<p>obrotu: 31.07.2009 r. Data przedłużenia pozwolenia: 11.04.2014 r.</p>	<p>zwiększenia leukocytozy i liczby krążących macierzystych komórek progenitorowych: po podaniu pleryksaforu następuje zerwanie wiązania natywnego ligandu z receptorem chemokinowym CXCR4, co prowadzi do uwolnienia do krwi krążącej komórek dojrzałych i multipotencjalnych. Po podaniu pleryksaforu dochodzi do mobilizacji prawidłowych funkcjonalnie komórek CD34+ zdolnych do przejęcia funkcji krwiotwórczej i repopulacji hematopoetycznej.</p>	<p>w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia dorosłym chorym z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca.</p> <p>Produkt leczniczy Mozobil® w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest stosowany do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia dzieciom z chłoniakiem lub złośliwymi guzami litymi, jak również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapobiegawczo, gdy przewiduje się, że liczba krążących komórek macierzystych w przewidywanym dniu pobrania, po odpowiedniej mobilizacji za pomocą G-CSF (z chemioterapią lub bez chemioterapii) będzie niewystarczająca w odniesieniu do oczekiwanej liczby macierzystych komórek krwiotwórczych, • u chorych, u których uprzednio nie udało się pobrać wystarczającej liczby macierzystych komórek krwiotwórczych 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg – dawka stała lub 0,24 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała ≤83 kg • 0,24 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała >83 kg. <p><u>Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do mniej niż 18 lat)</u> Zalecana dobową dawkę pleryksaforu podawaną we wstrzyknięciu podskórnym wynosi: 0,24 mg/kg masy ciała.</p>	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
<p>Regorafenib [ChPL Stivarga®] Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej Kod ATC: L01EX05</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Bayer AG Data dopuszczenia do obrotu: 26.08.2013 r. Data przedłużenia pozwolenia: 22.05.2018 r.</p>	<p>Regorafenib silnie blokuje wiele kinaz białkowych, w tym kinazy biorące udział w angiogenezie nowotworowej i onkogenezie, przerzutach i odporności na guz. Regorafenib hamuje w szczególności zmutowaną kinazę KIT, istotny czynnik stymulujący onkogenezę w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego, blokując w ten sposób namnażanie komórek nowotworowych.</p>	<p>Produkt leczniczy Stivarga® jest wskazany w monoterapii do leczenia dorosłych chorych z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rak jelita grubego; rak wątrobowokomórkowy. 	<p>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.</p>	<p>GIST</p>
<p>Sorafenib [ChPL Nexavar®, ChPL Sorafenib Sandoz®] Leki przeciwnowotworowe Inhibitory kinazy białkowej Kod ATC: L01EX02</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Bayer AG Data dopuszczenia do obrotu: 19.07.2006 r. Data przedłużenia pozwolenia: 29.06.2011 r.</p>	<p>Sorafenib jest inhibitorem wielu kinaz, wykazującym działanie przeciwo proliferacyjne i przeciwangiogenne. Hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych poprzez hamowanie aktywności docelowych enzymów i/lub czynników zlokalizowanych w komórkach guza oraz w unaczynieniu guza czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza oraz w unaczynieniu guza.</p>	<p>Wskazany w postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rak wątrobowokomórkowy; rak nerkowokomórkowy;. 	<p>Zalecana dawka sorafenibu u dorosłych wynosi 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę.</p>	<p>Rak tarczycy GIST</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
<p>Sunitynib [ChPL Sunitinib Accord®] Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej; kod ATC: L01EX01</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare S.L.U. Data dopuszczenia do obrotu: 11.02.2021 r.</p>	<p>Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (RTKs, ang. <i>receptor tyrosine kinases</i>), które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFRα i PDGFRβ), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego owstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glijopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.</p>	<p>Produkt leczniczy Sunitinib Accord® jest wskazany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i/lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję; • zaawansowany rak nerkowokomórkowy i/lub rak nerkowokomórkowy z przerzutami (MRCC) u dorosłych. 	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Sunitinib Accord® w leczeniu pNET wynosi: 37,5 mg raz na dobę doustnie w sposób ciągły.</p> <p>W celu dostosowania dawki należy stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę. W przypadku pominięcia jednej z dawek nie należy stosować dodatkowej dawki. Chory powinien przyjąć zwykłą przepisaną dawkę następnego dnia.</p>	<p>Guzy neuroendokryne</p>
<p>Temozolomid [ChPL Temozolomide Accord®]</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny:</p>	<p>Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej</p>	<p>Produkt leczniczy Temozolomide Glenmark® jest wskazany w leczeniu :</p>	<p><u>Dorośli z nowo zdiagnozowanym</u></p>	<p>Guzy neuroendokryne Neuronlastoma</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
<p>Leki przeciwnowotworowe, inne leki alkilujące Kod ATC: L01AX03</p>	<p>Accord Healthcare S.L.U. Data dopuszczenia do obrotu: 15.03.2010 r. Data przedłużenia pozwolenia: 12.01.2015 r.</p>	<p>przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii; dzieci od 3 lat, młodzieży oraz dorosłych chorych z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu. 	<p><u>glejakiem wielopostaciowym</u> Produkt Temozolomide Accord® podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego) a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu (TMZ) w monoterapii (okres monoterapii). TMZ podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60Gy podane w 30 dawkach), doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dn. W cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego TMZ i radioterapię, rozpoczyna się monoterapię TMZ, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m² pc. raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu produktu. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m² pc. Raz zwiększona do 200 mg/m² pc. na dobę</p>	<p>Guzy OUN – populacja pediatryczna</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
				<p>dawka jest stosowana w 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne.</p> <p><u>Dorośli chorzy i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję</u></p> <p>Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Chorym nie poddawany wcześniej chemioterapii TMZ podaje się lek doustnie w dawce 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U chorych poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi 150 mg/m² pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m² pc. raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna.</p>	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
<p>Trabektedyna [ChPL Yondelis®] Lek przeciwnowotworowy Kod ATC: L01CX01</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Pharma Mar, S.A. Data dopuszczenia do obrotu: 17.09.2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.08.2012 r.</p>	<p>Trabektedyna wiąże się z małym rowkiem kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA), zginając helisę do dużego rowka. Takie wiązanie z DNA uwalnia kaskadę zdarzeń wpływających na szereg czynników transkrypcyjnych, białka wiążące DNA i ścieżki naprawy DNA powodując zaburzenia cyklu komórkowego.</p>	<p>Produkt leczniczy Yondelis® jest wskazany do stosowania u chorych dorosłych z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich (MTM) po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u chorych niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Dane dotyczące skuteczności opierają się głównie na wynikach uzyskanych u chorych z tłuszczakomięsakami i mięsakiemi gładkokomórkowymi.</p> <p>Produkt leczniczy Yondelis® w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD) jest wskazany w leczeniu chorych z wznową raka jajnika wrażliwego na związku platyny.</p>	<p>W leczeniu mięsaka tkanek miękkich zalecana dawka wynosi 1,5 mg/m² pc. podawana w infuzji dożylniej trwającej 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami.</p> <p>Wszystkim chorym należy podać kortykosteroidy, np. 20 mg deksametazonu, dożylnie na 30minut przed podaniem PLD (w terapii skojarzonej) lub produktu Yondelis® (w monoterapii), nie tylko w celu profilaktyki przeciwwymiotnej, ale również w związku z ochronnym działaniem tego produktu leczniczego na wątrobę.</p>	<p>MTM Guzy zewnątrzczaszkowe – populacja pediatryczna</p>
<p>Triflurydyna + Typiracyl [ChPL Lonsurf®] Leki przeciwnowotworowe, antymetaboliy Kod ATC: L01BC59</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Les Laboratoires Servier Data dopuszczenia do obrotu: 25.04.2016 r.</p>	<p>Produkt Lonsurf® jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodorku, w stosunku molowym 1:0,5.</p>	<p>Rak jelita grubego</p> <p>Produkt leczniczy Lonsurf® jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie,</p>	<p>Zalecana dawka początkowa 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</p>	<p>CRC</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
		Po wychwycie w komórkach rakowych, triflurydyna jest fosforylowana przez kinazę tymidynową, następnie metabolizowana w komórkach do substratu DNA i wbudowana bezpośrednio w DNA, tym samym zaburzając funkcję DNA, aby zapobiec proliferacji komórek. Skojarzenie triflurydyny i typiracylu chlorowodoru wykazywało przeciwnowotworową aktywność przeciw liniom komórek raka jelita grubego zarówno wrażliwych jak i opornych na 5-FU.	oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGRF. <u>Pozostałe wskazania:</u> • rak żołądka.	korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała chorego. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę.	
Wandetanib [ChPL Caprelsa®] Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej Kod ATC: L01EX04	Podmiot odpowiedzialny: Genzyme Europe B.V. Data dopuszczenia do obrotu: 17.02.2012 r. Data przedłużenia pozwolenia: 15.11.2022 r.	Wandetanib jest silnym inhibitorem receptora 2. dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR-2), określanego także jako receptor KDR i kinaz tyrozynowych RET. Wandetanib jest również mniej niż mikromolowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora 3. czynnika wzrostu śródbłonna.	Produkt Caprelsa® jest wskazany w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy z mutacją RET. Produkt Caprelsa® jest wskazany u dorosłych chorych, dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych.	Zalecana dawka to jedna tabletkę 300 mg raz na dobę, przyjmowana w trakcie lub między posiłkami, codziennie o tej samej porze.	Rak tarczycy
Winkrystyny siarczan [ChPL Vincristin Teva®]	Podmiot odpowiedzialny:	Winkrystyna wiążąc się z białkiem tworzącym mikrotubule, powoduje zatrzymanie mitozy w	Produkt leczniczy Vincristine Teva® jest stosowany w monoterapii lub w	Przy stosowaniu monoterapii, kolejne dawki powinny być podawane w odstępach	Mięsak kości

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
<p>Lek przeciwnowotworowy, alkaloid barwinka różowego Kod ATC: L01CA02</p>	<p>Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Data dopuszczenia do obrotu: 05.11.2008 r. Data przedłużenia pozwolenia: 20.03.2013 r.</p>	<p>stadium metafazy, poprzez zapobieganie polimeryzacji tubuliny oraz następującego po niej powstawania mikrotubul, jak również poprzez pobudzenie depolimeryzacji istniejących mikrotubul. Winkrystyna może wpływać również na inne systemy komórkowe, takie jak synteza RNA i DNA, cykliczny AMP, biosynteza lipidów i kalmodulino-zależna Ca²⁺ ATPaza.</p>	<p>skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostrej białaczki limfoblastycznej; • chłoniaków złośliwych, w tym ziarnicy złośliwej i chłoniaków niezziarnicznych; • szpiczaka mnogiego; • nowotworów litych, w tym raka piersi (z przerzutami) i raka drobnokomórkowy płuca; • mięsaka Ewinga, płodowego mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego, pierwotnych guzów neuroektodermalnych (takich jak rdzeniak zarodkowy czy nerwiak zarodkowy), guza Wilmsa i siatkówczaka; • idiopatycznej plamicy małopłytkowej. 	<p>tygodniowych. W przypadku skojarzenia z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, częstość dawkowania zależy od ustalonego protokołu. Zwykle stosowana dawka dla chorych dorosłych wynosi 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) raz na tydzień. Dzieci mogą tolerować większe dawki: 1,5-2,0 mg/m² raz na tydzień. Dla dzieci o masie ciała do 10 kg, zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 0,05 mg/kg raz na tydzień.</p>	
<p>Winorelbina [ChPL Navirel®] Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, alkaloidy barwinka Kod ATC: L01C A04</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Data dopuszczenia do obrotu: 15.03.2006 r.</p>	<p>Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, wpływając na aksonalne mikrotubule tylko w dużym stężeniu. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż pod wpływem winkrystyny. Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć</p>	<p>Winorelbina jest wskazana do stosowania u osób dorosłych w monoterapii w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem piersi (w stadium IV), jeśli stosowanie chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanu nie powiodło się lub jest niewskazane.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NDRP (III lub IV stadium). 	<p><u>Rak piersi z przerzutami</u> Zazwyczaj stosowana dawka to 25– 30 mg/m² pc, raz na tydzień. Maksymalna tolerowana dawka przypadająca na jedno podanie: 35,4 mg/m² pc. Maksymalna dawka całkowita przypadająca na jedno podanie: 60 mg.</p>	<p>Rak ślinianki Rak piersi</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
	Data przedłużenia pozwolenia: 29.03.2011 r.	komórki w interfazie lub następnej mitozie.			
Ramucyrumab [ChPL Cyramza®] Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne Kod ATC: L01XC21	Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V. Data dopuszczenia do obrotu: 19.12.2014 r. Data przedłużenia pozwolenia: 26.09.2019 r.	Receptor 2 dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) jest głównym mediatorem procesu angiogenezy indukowanego przez VEGF. Ramucyrumab jest ludzkim przeciwciałem ukierunkowanym na receptor, który wiąże się swoiście z VEGFR-2 i uniemożliwia wiązanie VEGF-A, VEGF-C oraz VEGF-D. W wyniku tego ramucyrumab hamuje stymulowaną przez ligand aktywację VEGFR-2 i elementy szlaku sygnałowego, w tym aktywowane mitogenem kinazy białkowe p44/p42, neutralizując indukowaną przez ligand proliferację i migrację ludzkich komórek śródbłonna.	Wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych z zaawansowanym rakiem żołądka w lub gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny lub fluoropirymidyną oraz u których leczenie w skojarzeniu z paklitakselem nie jest odpowiednie. Wskazany w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu dorosłych z zaawansowanym rakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną. <u>Pozostałe wskazania</u> <ul style="list-style-type: none"> • Rak okrężnicy i odbytnicy • NDRP • Rak wątrobowokomórkowy 	<u>Rak żołądka</u> W skojarzeniu z paklitakselem Zalecana dawka ramucyrumabu to 8 mg/kg, podawane przed paklitakselem we wlewie dożylnym w pierwszym i piętnastym dniu cyklu trwającego 28 dni. Zalecana dawka paklitakselu to 80 mg/m ² , podawane we wlewie dożylnym w ciągu około 60 minut w pierwszym, ósmym i piętnastym dniu cyklu trwającego 28 dni.	Rak żołądka
Kabozatynib [ChPL Cabometyx®] Lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych Kod ATC: L01EX07	Podmiot odpowiedzialny: Ipsen Pharma Data dopuszczenia do	Kabozatynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową	Wskazany w monoterapii do stosowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem. <u>Pozostałe wskazania:</u>	<u>HCC</u> Zalecana dawka to 60 mg raz na dobę.	Rak wątrobowokomórkowy

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
	<p>obrotu: 09.09.2016 r.</p> <p>Data przedłużenia pozwolenia: 21.04.2021 r.</p>	<p>kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonka naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rak nerkowokomórkowy Zróżnicowany rak tarczycy 		
<p>Dokсорubicyna liposomalna [Caelyx pegylated liposomal®]</p> <p>Leki cytotoksyczne (antracykliny i substancje pochodne)</p> <p>Kod ATC: L01DB01</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Baxter Holding B.V.</p> <p>Data dopuszczenia do obrotu: 21.06.1996 r.</p> <p>Data przedłużenia pozwolenia: 19.05.2006 r.</p>	<p>Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania dokсорubicyny nie jest znany.</p> <p>Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej</p>	<p>Wskazany w</p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapii raka piersi z przerzutami u chorych ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego leczeniu zaawansowanego raka jajnika u chorych, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem leczeniu chorych z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i 	<p><u>Rak piersi lub rak jajnika</u></p> <p>Dożylnie w dawce 50 mg/m² pc. co 4 tygodnie, o ile choroba nie postępuje i tak długo jak pacjent toleruje leczenie</p> <p><u>Szpiczak mnogi</u></p> <p>Dożylnie w dawce 30 mg/m² pc. w 4. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia bortezomibem w postaci 1-godzinnej wlewu, podanego niezwłocznie po wlewie</p>	<p>Guzy ginekologiczne (rak jajnika i rak trzonu macicy)</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
		rozwinięcie konieczne do replikacji.	<p>którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu mięsaka Kaposiego (ang. Kaposi's sarcoma, KS) w przebiegu AIDS u chorych z małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm³) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych. 	<p>bortezomibu. Schemat leczenia bortezomibem obejmuje podanie dawki 1,3 mg/m² w 1., 4., 8. oraz 11. dniu w 3-tygodniowych cyklach leczenia.</p> <p><u>Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS</u></p> <p>Dożylnie w dawce 20 mg/m² pc. co 2 do 3 tygodni.</p>	
<p>Topotekan [ChPL Topotecanum Accord®] Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe Kod ATC: L01C E01</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. Data dopuszczenia do obrotu: 06.06.2012 r. Data przedłużenia pozwolenia: 22.08.2018 r.</p>	<p>Przeciwnowotworowe działanie topotekanu polega na hamowaniu topoiizomerazy-I – enzymu biorącego udział w replikacji DNA przez zmniejszanie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widelkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoiizomerazy-I przez stabilizowanie kowalencyjnego kompleksu enzymu i rozdzielonych nici DNA, będącego etapem pośrednim w procesie katalitycznym. Następstwem hamowania topoiizomerazy-I przez topotekan jest wywołanie pęknięć pojedynczych nici DNA związanego z białkiem w komórce.</p>	<p>W monoterapii wskazany do leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorych z rakiem jajnika z przerzutami, u których chemioterapia pierwszego lub kolejnego rzutu okazała się nieskuteczna, chorych z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca, u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie <p>W skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do leczenia chorych z rakiem szyjki macicy, nawracającym po radioterapii oraz u chorych w stadium IVB zaawansowania choroby. U chorych, które wcześniej otrzymywały cisplatynę, zastosowanie terapii skojarzonej</p>	<p><u>Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Dawka początkowa</p> <p>Zalecana dawka topotekanu to 1,5 mg/m² powierzchni ciała na dobę, podawana w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie, przez pięć kolejnych dni, co trzy tygodnie licząc od pierwszego dnia kursu.</p> <p><u>Rak szyjki macicy</u></p> <p>Dawka początkowa</p> <p>Zalecana dawka topotekanu to 0,75 mg/m² pc. na dobę, podawana w 30 minutowym wlewie dożylnym, w dniach 1.,</p>	<p>Neuroblastoma</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
			<p>jest uzasadnione w przypadku długotrwałego okresu bez leczenia</p>	<p>2. i 3. Cisplatynę podaje się we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce 50 mg/m² pc. na dobę, po podaniu topotekanu. Powyższy schemat leczenia powtarza się co 21 dni przez 6 kursów lub do wystąpienia progresji choroby.</p>	
<p>Pembrolizumab [ChPL Keytruda®] Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1) Kod ATC: L01FF02</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme B.V. Data dopuszczenia do obrotu: 17.07.2015 r. Data przedłużenia pozwolenia: 24.03.2020 r.</p>	<p>Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych</p>	<p>Wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-FU jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1</p> <p>Wskazany w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czerniak • Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) 	<p>Zalecana dawka u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.</p> <p><u>Sposób podania</u> Wlew dożylny. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.</p>	<p>Nowotwory głowy i szyi</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
		oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.	<ul style="list-style-type: none"> • Klasyczny chłoniak Hodgkina • Rak urotelialny • Rak nerkowokomórkowy • Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania dMMR) • Rak przełyku • Potrójnie ujemny rak piersi • Rak endometrium • Rak szyjki macicy 		
<p>Mitotan [ChPL Lysodren®] Inne leki przeciwnowotworowe Kod ATC: L01XX23</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: HRA Pharma Rare Diseases Data dopuszczenia do obrotu: 28.04.2004 r. Data przedłużenia pozwolenia: 28.04.2009 r.</p>	<p>Mitotan modyfikuje obwodowy metabolizm steroidów, jak również bezpośrednio hamuje czynność kory nadnerczy. U człowieka podanie mitotanu powoduje zmianę metabolizmu kortyzolu prowadząc do zmniejszenia dającego się oznaczyć stężenia 17-hydroksy kortykosteroidów nawet wtedy, gdy stężenie steroidów w osoczu nie zmniejsza się. Mitotan wyraźnie zwiększa syntezę 6-beta-hydroksy cholesterolu.</p>	<p>Leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy (nieoperacyjnego, z przerzutami lub wznową nowotworową).</p>	<p>Leczenie u dorosłych należy rozpocząć od dawki 2-3 g mitotanu na dobę, a następnie stopniowo zwiększać (np. w odstępach dwutygodniowych), aż do osiągnięcia stężenia w osoczu 14-20 mg/l (okno terapeutyczne).</p>	<p>Guzy nadnerczy</p>
<p>Metotreksat [ChPL Methotrex-Ebewe®] Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące,</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny:</p>	<p>Metotreksat działa głównie w fazie S cyklu komórkowego przez kompetycyjne hamowanie</p>	<p>Skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego.</p>	<p>Dawkowanie zależy od wskazania, stanu chorego oraz morfologii krwi.</p>	<p>Rak prącia</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego Kod ATC: L01BA01	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG Data dopuszczenia do obrotu: 10.11.1999 r. Data przedłużenia pozwolenia: 04.04.2013 r.	enzymu reduktazy dihydrofolianowej, odpowiedzialnej za redukcję dihydrofolianu do czynnej postaci kwasu foliowego – tetrahydrofolianu. Powstanie tetrahydrofolianu stanowi ważny etap w procesie syntezy DNA. Komórki szybko proliferujące, takie jak komórki nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, błona śluzowa jamy ustnej i jelit lub komórki pęcherza moczowego, są najbardziej wrażliwe na działanie metotreksatu. Jeżeli proliferacja komórek w tkance nowotworowej następuje szybciej niż w tkankach prawidłowych, metotreksat może wywierać działanie przeciwnowotworowe bez szkodliwego działania na tkanki prawidłowe.	<u>Pozostałe wskazania:</u> <ul style="list-style-type: none"> najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej (psoriasis vulgaris), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycza stawowa) choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów 	Stosowane najczęściej dawki zależą od prowadzonego schematu wielolekowej chemioterapii: mała dawka pojedyncza nie przekracza 100 mg/m ² pc., średnia dawka pojedyncza wynosi od 100 do 1000 mg/m ² pc., duża dawka pojedyncza jest większa niż 1000 mg/m ² pc. <u>Sposób podawania</u> Tabletki przyjmuje się na czczo, popijając małą ilością wody.	
Ipilimumab [ChPL Yervoy®] Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami	Podmiot odpowiedzialny: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Data dopuszczenia do obrotu: 13.07.2011 r.	Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do	Ipilimumab jest wskazany w <ul style="list-style-type: none"> monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej; skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka 	<u>Czerniak monoterapia:</u> Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej Zalecany schemat indukcji to dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie w czasie 30 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Chorym należy	Guzy zewnątrzczaszkowe (czerniak) – populacja pediatryczna

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
Kod ATC: L01FX04	Data przedłużenia pozwolenia: 21.04.2016 r.	<p>bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi.</p> <p>Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.</p>	<p>(nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rak nerkowokomórkowy (RCC) • niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) • złośliwy międzybłoniak płucnej • rak jelita grubego w tym odbytnicy (CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) • płaskonabłonkowy rak przełyku 	<p>podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawiania się nowych zmian lub powiększenia zmian już istniejących.</p> <p><u>Czerniak skojarzenie z niwolumabem</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek.</p> <p>Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie w czasie 30 minut albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie w czasie 60 minut.</p> <p>W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać: 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli</p>	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
				<p>podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie.</p>	
<p>Dakarbazyna [ChPL Detimedac®] Leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące Kod ATC: L01AX04</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Data dopuszczenia do obrotu: 23.11.2012 r. Data przedłużenia pozwolenia: 17.01.2018 r.</p>	<p>Działanie przeciwnowotworowe jest wynikiem hamowania wzrostu komórek niezależnie od fazy cyklu komórkowego oraz blokowania syntezy DNA. Wykazano również, że ten produkt leczniczy ma działanie alkilujące, a ponadto może wpływać na szereg innych mechanizmów cytostatycznych. Uważa się, że dakarbazyna jako taka nie wykazuje działania przeciwnowotworowego. Jednak w wyniku demetylacji mikrosomalnej ulega ona szybkiej przemianie do 5-aminoimidazolo-4-karboksamidu i kationu metylowego, który odpowiada za działanie alkilujące produktu leczniczego.</p>	<p>Dakarbazyna jest wskazana do stosowania w leczeniu pacjentów z czerniakiem złośliwym przerzutowym.</p> <p><u>Pozostałe wskazania (jako elementu chemioterapii skojarzonej)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowana choroba Hodgkina, • zaawansowane mięsaki tkanek miękkich u dorosłych (z wyjątkiem międzybłoniaka i mięsaka Kaposiego). 	<p><u>Czerniak</u></p> <p>Dakarbazynę w monoterapii można podawać i.v. w dawkach od 200 do 250 mg/m² p.c./dobę przez 5 dni w odstępach 3-tyg. Zamiast iniekcji dożylnych (bolusa), można podać w krótkiej infuzji (w czasie 15 do 30 minut). Można również podać w dawce 850 mg/m² p.c. w 1. dobie, a następnie podawać co 3 tyg. w infuzji dożylnych.</p>	<p>Guzy zewnątrzczaszkowe (czerniak) – populacja pediatryczna</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Wskazania komparatora
<p>Dinutuksymab [ChPL Qarziba®] Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne Kod ATC: L01XC16</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: EUSA Pharma (Netherlands) B.V Data dopuszczenia do obrotu: 08.05.2017 r. Data przedłużenia pozwolenia: 06.01.2022 r.</p>	<p>Dinutuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, swoiście skierowanym przeciw ugrupowaniu węglowodanowemu disialogangliozydu 2 (GD2), który charakteryzuje się dużą ekspresją na powierzchni komórek nerwiaka zarodkowego.</p>	<p>Wskazany do leczenia nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u chorych w wieku 12 miesięcy i starszych, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych, a także u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez.</p> <p>U chorych z nawrotową/oporną na leczenie chorobą w wywiadzie oraz u chorych, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie po terapii pierwszej linii, Qarziba® należy podawać w skojarzeniu z interleukiną-2.</p>	<p>Leczenie obejmuje 5 kolejnych cykli, z których każdy trwa 35 dni. Indywidualną dawkę określa się na podstawie powierzchni ciała. Dawka całkowita na cykl leczenia powinna wynosić 100 mg/m² p.c.</p> <p>Lek można podawać na dwa sposoby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciągła infuzja przez pierwszych 10 dni każdego cyklu (łącznie 240 godzin) w dawce dobowej wynoszącej 10 mg/m² p.c., lub • 5 infuzji podawanych codziennie przez 8 godzin w dawce 20 mg/m² p.c., w czasie 5 pierwszych dni każdego cyklu. 	<p>Neuroblastoma</p>

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla entrektytibu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- jakość życia związana z chorobą (czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- przeżycie wolne od progresji choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby);
- przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);
- odpowiedź na leczenie (częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, obecność choroby resztkowej);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Rozlytrek®, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 14.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Etap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK): <ul style="list-style-type: none"> • u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiany lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz • którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK; • dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych Charakterystyka populacji docelowej szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	Entrektynib (Rozlytrek®) (zgodnie z ChPL Rozlytrek®).. Dawkowanie zgodne z ChPL Rozlytrek®. Dorośli: 600 mg p.o. raz na dobę, kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Dzieci i młodzież: 300 mg/m ² powierzchni ciała (BSA) raz na dobę: <ul style="list-style-type: none"> • od 1,11 m² do 1,50 m² BSA – dawka 400mg raz na dobę; • ≥1,51 m² BSA – dawka 600 mg raz na dobę; 	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Komparatory⁹⁵	BSC definiowane jako zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych. Szczegółowe omówienie komparatorów zależnie od typu guza litégo oraz informacje dotyczące dawkowania poszczególnych leków przedstawiono w rozdziale 5. Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji: <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolnego od progresji choroby; • czas przeżycia całkowitego; • odpowiedź na leczenie; 	Niezgodne z założonymi.

⁹⁵ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> jakość życia; profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne	
	Publikacje pełnotekstowe.	Badania nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

8. Załączniki

8.1. Opis rekomendacji dotyczących finansowania entrektynibu

Tabela 15.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Rozlytrek® (entrektynib) wydanych przez AOTMiT oraz zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Rekomendacje zagraniczne		
CADTH 2022	<p>Dorośli z nieoperacyjnymi, miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi zewnątrzczaszkowymi guzami litymi, w tym z przerzutami do mózgu, które wykazują fuzję genu NTRK, bez znanej mutacji nabytej oporności, dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych</p> <p>Populacja zawężona względem zarejestrowanego wskazania</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo</p> <p>CADTH rekomenduje finansowanie entrektynibu stosowanego w leczeniu dorosłych z nieoperacyjnymi, miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi zewnątrzczaszkowymi guzami litymi, w tym z przerzutami do mózgu, z obecnością fuzji genu NTRK, bez znanej mutacji nabytej oporności:</p> <p>CADTH rekomenduje finansowanie ENT w przypadku chorych, spełniających wymienione poniżej kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorych spełniających następujące kryteria (łącznie): <ul style="list-style-type: none"> ○ obecność miejscowo zaawansowanych guzów litych nie nadających się do resekcji lub obecność guzów litych z przerzutami zewnątrzczaszkowymi, w tym obecność przerzutów do mózgu; ○ obecność fuzji <i>NTRK</i>; ○ brak znanej mutacji nabytej oporności; ○ dobry stan sprawności; • chorych w wieku ≥ 18 r.ż. – ENT nie jest zatwierdzony w Kanadzie do stosowania u chorych pediatrycznych; • chorych, u których wszystkie dostępne standardowe metody leczenia guza zostały wcześniej wykorzystane i wyczerpane – zatwierdzone przez kanadyjską agencję wskazanie do stosowania ENT jest ograniczone do chorych, którzy nie mają zadowalających opcji leczenia; • chorych z kontrolowanymi lub bezobjawowymi przerzutami do OUN – CADTH nie zaleca refundacji ENT w przypadku chorych z pierwotnymi guzami OUN; • brak leczenia inhibitorem NTRK w wywiadzie – CADTH nie zaleca refundacji ENT w przypadku chorych leczonych uprzednio inhibitorem <i>NTRK</i>.

Uzasadnienie:

Komisja składająca się z panelu ekspertów oceniała ENT, ze szczególnym uwzględnieniem znaczącej niezaspokojonej potrzeby. Biorąc pod uwagę rzadkość występowania i nasilenie choroby oraz brak klinicznie skutecznych alternatywnych terapii, Komitet stwierdził, że dostępne dowody w sposób uzasadniony sugerują, że ENT może znacznie zmniejszyć nasilenie choroby i/lub śmiertelność związaną z nowotworami z fuzją *NTRK*. Komitet zauważył, że dostępne dowody potwierdzają działanie przeciwnowotworowe, mimo że stopień odpowiedzi był różny w przypadku różnych typów nowotworów uwzględnionych w zbiorczej analizie. Zwrócono uwagę, że niektóre typy nowotworów były niedostatecznie reprezentowane w analizowanej zbiorczej populacji ze względu na rzadki charakter guzów litych z fuzją *NTRK*, co skutkowało szerokimi przedziałami ufności i większą niepewnością co do wielkości korzyści wynikającej ze stosowania ENT we wszystkich typach guzów litych. Mimo to, Komitet uznał, że analizy podgrup według typu guza były eksploracyjne, a zatem nie miały wpływu na wnioskowanie. Dodatkowo, panel ekspertów zwrócił uwagę, że analiza wskaźnika modulacji wzrostu, sugeruje, że czas do wystąpienia progresji choroby po rozpoczęciu leczenia ENT był dłuższy w porównaniu do czasu wystąpienia progresji choroby po ostatnim uprzednio zastosowanym leczeniu. Komitet podkreślił, że wyniki te potwierdzają działanie przeciwnowotworowe w przypadku wielu różnych typów nowotworów.

Panel ekspertów ocenił, że u chorych kwalifikujących się do leczenia ENT, często obciążenie chorobą jest znaczne i nie ma innych opcji leczenia. Chociaż odpowiedź na leczenie ENT różni się zależnie od lokalizacji guza, Komitet stwierdził że korzyści wykazane w niektórych typach nowotworów przeważają nad brakiem ostatecznych dowodów klinicznych w innych typach nowotworów.

Panel ekspertów zwrócił również uwagę, że nie ma pewności co do linii terapii systemowej, w której leczenie ENT byłoby najbardziej odpowiednie. W związku z tym, Komitet zalecił refundację ENT chorym, jeśli wszystkie dostępne standardowe metody leczenia danego typu guza zostały wcześniej wykorzystane i wyczerpane. Komitet zauważył również, że zatwierdzone przez kanadyjską agencję wskazanie do stosowania ENT jest obecnie ograniczone do chorych, którzy „nie mają zadowalających opcji leczenia”; jednak nie ma ujednoliconej definicji umożliwiającej identyfikację tych chorych. W dokumencie CADTH podkreślono równocześnie, że chorzy, którzy nie mają zadowalających opcji odnoszą korzyść z terapii ENT, którą cechuje niska toksyczność i mało inwazyjny sposób podania. Komisja potwierdziła, że ENT poprawia kontrolę objawów, zapewnia kontrolę choroby, ma dający się kontrolować profil bezpieczeństwa a także umożliwia chorym łatwość stosowania, ze względu na doustną drogę podania.

W dokumencie CADTH wskazano, że konieczna jest redukcja ceny. Komitet składający się z panelu ekspertów zauważył, że testy umożliwiające wykrycie fuzji *NTRK* nie są powszechnie stosowane we wszystkich programach lekowych dotyczących leczenia nowotworów w Kanadzie. Zwrócono uwagę, że metody diagnostyczne umożliwiające wykrycie fuzji *NTRK* rozwijają się, a po wprowadzeniu ENT do refundacji, konieczne może być wdrożenie wspólnego podejścia do określenia strategii testowania fuzji *NTRK* w celu zapewnienia równego dostępu chorym i określenia opłacalności (np. poprzez oceny technologii medycznych towarzyszących testów diagnostycznych). W dokumencie CADTH zwrócono uwagę, że istnieje wiele lokalizacji guza, w których badanie NGS nie jest częścią standardowej praktyki klinicznej, w tym te, w których częstość występowania fuzji *NTRK* jest niewielka. Komitet omówił analizy farmakoekonomiczne i zauważył, że rozszerzony dostęp do testów fuzji *NTRK* stanowiłby znaczny koszt dla systemu opieki zdrowotnej. Co więcej, wskazano, że istnieje znaczna niejednorodność opłacalności w różnych lokalizacjach guza z powodu różnic w komparatorach, efektach odpowiedzi na leczenie, przeżywalności i częstości występowania fuzji *NTRK*. Ze względu na rzadkość fuzji *NTRK* w niektórych powszechniej występujących nowotworach,

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		<p>zidentyfikowanie kwalifikujących się chorych wiązałoby się ze znacznym wzrostem kosztów. Komisja zwróciła uwagę, że opłacalność można poprawić, a wpływ na budżet zmniejszyć, gdyby ENT był ograniczony do pewnych populacji chorych.</p>
<p>G-BA 2021</p>	<p>Dorośli i dzieci w wieku 12 lat i starsze z guzami litymi, które wykazują fuzję <i>NTRK</i> oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą, • którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora <i>NTRK</i> • dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych <p>Populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem.</p>	<p>G-BA nie wydała rekomendacji uzasadniając to brakiem badania porównawczego dla entrektytibu względem komparatora (podmiot odpowiedzialny dostarczył wraz z wnioskiem wyłącznie wyniki badania rejestracyjnego STARTRK-2, które jest badaniem bez grupy kontrolnej).</p> <p>Oceny dokonano dla entrektytibu stosowanego jako opcja terapeutyczna dla dorosłych i dzieci ≥ 12 r.ż. z guzami litymi z obecnością fuzji <i>NTRK</i>, w przypadku, gdy spełnione są wymienione poniżej warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba jest miejscowo zaawansowana lub w stadium z przerzutami lub operacja mogłaby być przyczyną poważnych problemów zdrowotnych; • brak leczenia inhibitorem <i>NTRK</i> w wywiadzie; • brak jest zadowalających opcji terapeutycznych. <p>Uzasadnienie:</p> <p>Zgodnie z § 35a ust. 1 kodeksu socjalnego (GSC, księga V), agencja G-BA jest odpowiedzialna za ocenę korzyści ze stosowania refundowanych produktów leczniczych z nowymi substancjami aktywnymi, ze szczególnym uwzględnieniem oceny dodatkowej korzyści i ich znaczenia terapeutycznego.</p> <p>W dokumencie G-BA w części dotyczącej oceny dodatkowej korzyści produktu leczniczego w stosunku do odpowiedniej terapii porównawczej wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zarejestrowane wskazanie terapeutyczne produktu leczniczego Rozlytrek® (entrektytib) jest zgodne z zapisami ChPL; • jako odpowiednie terapie stanowiące komparator dla ENT uznano BSC oraz resekcję chirurgiczną (która może prowadzić do ciężkich powikłań), w przypadku której oczekuje się indywidualnej korzyści klinicznej dla chorego; • poza entrektytibem i larotrektytibem nie ma specyficznych produktów leczniczych dopuszczonych do leczenia guzów litych z fuzją genu <i>NTRK</i> lub innych specyficznych opcji leczenia w tym zakresie. W dokumencie zwrócono uwagę, że larotrektytib był przedmiotem oceny G-BA, jednak dostępne dowody nie pozwoliły na dokonanie porównania z odpowiednim komparatorem, w związku z czym nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania larotrektytibu. W dokumencie G-BA podkreślono, że obecnie nie można ocenić wartości klinicznej larotrektytibu, w związku z tym nie wzięto go pod uwagę przy ustalaniu odpowiedniego komparatora; • w związku z tym, że fuzja <i>NTRK</i> stanowi nowy biomarker w terapii przeciwnowotworowej, nic nie wskazuje na to, by podejście terapeutyczne u chorych z fuzją genu <i>NTRK</i> różniło się od tego u chorych bez lub z nieznaną fuzją <i>NTRK</i>. <p>W dokumencie G-BA w części dotyczącej zakresu i prawdopodobieństwa dodatkowej korzyści wskazano, że oszacowanie dodatkowej korzyści w oparciu o dostępne dowody nie jest możliwe, dlatego też nie udowodniono dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania entrektytibu w porównaniu z odpowiednim komparatorem. Produkt</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		<p>lecniczy Rozlytrek® został zatwierdzony na specjalnych warunkach oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody na korzyści ze stosowania tego produktu leczniczego.</p> <p>W dokumencie G-BA zwrócono uwagę, że nie wykazuje się kosztów leczenia, usług odpłatnych oraz kosztów poniesionych na badania rutynowe (np. regularne usługi laboratoryjne, takie jak morfologia krwi), które nie przekraczają standardowych wydatków w czasie leczenia. Agencja G-BA zwróciła uwagę, że konieczne będzie wykonywanie testów w celu wykrycia fuzji NTRK, co z kolei wskazuje, że koszty ponoszone przez system ochrony zdrowia będą niewymierne. Ze względu na bardzo niską średnią częstość występowania fuzji <i>NTRK</i> w guzach litych można założyć dużą liczbę badań w stosunku do liczby terapii z zastosowaniem ENT.</p>
SMC 2021	<p>Dorośli i dzieci w wieku 12 lat i starsze z guzami litymi, które wykazują fuzję <i>NTRK</i> oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiany lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą, • którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora <i>NTRK</i> • dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych <p>Populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>SMC rekomenduje finansowanie entrektynibu stosowanego jako opcja terapeutyczna dla dorosłych i dzieci ≥ 12 r.ż. z guzami litymi z obecnością fuzji <i>NTRK</i>, w przypadku, gdy spełnione są wymienione poniżej warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba jest miejscowo zaawansowana lub w stadium z przerzutami lub operacja mogłaby być przyczyną poważnych problemów zdrowotnych; • brak leczenia inhibitorem <i>NTRK</i> w wywiadzie; • brak jest zadowalających opcji terapeutycznych. <p>Uzasadnienie:</p> <p>Fuzje genów <i>NTRK</i> mogą prowadzić do produkcji białek fuzyjnych TRK, które napędzają wzrost onkogenny. Ograniczone dowody sugerują, że rokowanie może być gorsze u chorych z nowotworami z dodatnim wynikiem fuzji <i>NTRK</i>.</p> <p>Obecnie leczenie guzów litych z obecnością fuzji <i>NTRK</i> jest w dużej mierze zależne od umiejscowienia nowotworu. Biorąc pod uwagę, że wskazanie obejmuje chorych, którzy nie mają „żadnych zadowalających opcji leczenia”, BSC można uznać za najodpowiedniejszy komparator dla ENT. Eksperti kliniczni uznali, że w pewnych okolicznościach konwencjonalna chemioterapia może zostać zastąpiona, ponieważ ENT stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę w tym obszarze terapeutycznym, ze względu na brak dostępnych terapii celowanych dla tej grupy chorych.</p> <p>Eksperti kliniczni, uznali, że stosowanie ENT zapewnia postęp w terapii, na co wskazują odpowiedź ORR i tolerowany profil bezpieczeństwa. Eksperti uznali, że ENT prawdopodobnie będzie opcją terapeutyczną proponowaną każdemu kwalifikującemu się choremu.</p> <p>Testy diagnostyczne, umożliwiające wykrycie fuzji genów <i>NTRK</i> nie są obecnie rutynowo przeprowadzane w ramach środków publicznych w Szkocji, co będzie miało wpływ na koszty leczenia. Zaproponowano wiele testów i strategii wykrywania fuzji genów <i>NTRK</i>, co wiąże się z różnymi kosztami. Trwa dyskusja nad wyborem strategii testowania.</p> <p>W dokumencie SMC zwrócono uwagę, że mimo braku danych dotyczących chorych w wieku od 12 do 18 lat, EMA dopuściła ENT do stosowania w tej grupie na podstawie ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa uzyskanych od chorych dorosłych i dzieci.</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		<p>Komitet rozważył również korzyści ze stosowania ENT w kontekście czynników, które mogłyby wpłynąć na decyzję SMC, które można zastosować w przypadku wysokich wskaźników efektywności kosztowej i zgodził się, że kryterium braku innych metod leczenia o udowodnionej korzyści zostało spełnione. Ponadto, ponieważ ENT jest odpowiednikiem leku sierocego, SMC może zaakceptować większą niepewność w kwestiach ekonomicznych. Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów, uwzględnieniu stanowiska grupy chorych i klinicystów w procesie oceny ENT i odpowiednich czynników, które mogłyby wpłynąć na decyzję SMC Komitet zaakceptował entrektynib do stosowania w ramach środków publicznych w Szkocji.</p>
<p>NICE 2020</p>	<p>Dorośli i dzieci w wieku 12 lat i starsze z guzami litymi, które wykazują fuzję <i>NTRK</i> oraz,</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą, • którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora <i>NTRK</i> • dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych <p>Populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>NICE rekomenduje finansowanie entrektynibu stosowanego jako opcja terapeutyczna dla dorosłych i dzieci ≥ 12 r.ż. z guzami litymi z obecnością fuzji genu <i>NTRK</i>, w przypadku, gdy spełnione są wymienione poniżej warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba jest miejscowo zaawansowana lub w stadium z przerzutami lub operacja mogłaby być przyczyną poważnych problemów zdrowotnych; • brak leczenia inhibitorem <i>NTRK</i> w wywiadzie; • brak jest zadowalających opcji terapeutycznych. <p>Finansowanie jest rekomendowane tylko przy założeniu, że spełnione są warunki rejestracyjne dla entrektynibu.</p> <p>Rekomendacja nie powinna mieć wpływu na proces leczenia z wykorzystaniem entrektynibu, który rozpoczął się przed opublikowaniem dokumentu.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W rekomendacji NICE został podkreślony brak standardowych procedur leczenia guzów litych wykazujących fuzję genu <i>NTRK</i>, przez co chorzy są leczeni w oparciu o standardowe procedury postępowania zależne od umiejscowienia guza. Mechanizm działania entrektynibu pozwala na leczenie chorych z guzami litymi, niezależnie od histologii nowotworu, co klasyfikuje go jako metodę leczenia agnostycznego.</p> <p>W rekomendacji NICE zwrócono uwagę na obecność dowodów sugerujących, że po zastosowaniu ENT guzy nowotworowe z fuzją genu <i>NTRK</i> ulegają zmniejszeniu, przy czym zaznaczono potrzebę przeprowadzenia obserwacji długoterminowych w celu oceny odpowiedzi na leczenie ENT. Trudno określić skuteczność działania ze względu na brak porównania ENT z innymi substancjami wykorzystywanymi w terapii. Dostępne dowody wykazały, że ENT jest skuteczny w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów wykazujących fuzję genu <i>NTRK</i>, jednak w przypadku innych typów guzów brakuje wiarygodnych dowodów lub też są one niewystarczające.</p> <p>Stwierdzono, że oszacowana efektywność kosztowa larotrektynibu jest niepewna ze względu na ograniczenia występujące w opublikowanych danych, a dodatkowo niektóre z szacunków w sposób znaczny przekraczają wysokość wykorzystania funduszy NHS, która przyjmowana jest za akceptowalną.</p> <p>Dostarczenie większej ilości danych pozwoliłoby na wyeliminowanie niektórych wątpliwości związanych z dowodami klinicznymi. W rekomendacji NICE podkreślono, że ENT w obecnej cenie ma potencjał by stać się technologią kosztowo</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		<p>efektywną w ramach NHS, dlatego zalecono finansowanie go w ramach funduszu leków przeciwnowotworowych (CDF) do czasu zgromadzenia większej ilości dowodów.</p> <p>NICE w rekomendacji podkreśla, że leczenie celowane na NTRK, czyli na czynnik mogący stymulować rozwój komórek nowotworowych, może oznaczać większy odsetek odpowiedzi na leczenie oraz potencjalnie lepsze efekty leczenia. Zwrócił jednak uwagę na trudność związaną z dokonaniem oceny leczenia niezależnego od histologii guza.</p> <p>NICE podkreślił także niepewność związaną z określeniem rozpowszechnienia fuzji NTRK. Szacunki wahają się od 0,25% do 0,31% w przypadku dorosłych chorych i od 0,34% do 0,49% w przypadku dzieci i młodzieży. Dodatkowo, fuzja NTRK występuje często w rzadkich typach nowotworów, takich jak: rak wydzielniczy analogiczny sutka, włóknakiomęsak dziecięcy lub wydzielniczy rak piersi, przy mniejszej częstości w przypadku nowotworów, takich jak: rak jelita grubego lub niedrobnokomórkowy rak płuc. Analiza rozpowszechnienia fuzji genu NTRK w przedstawionych we wniosku guzach litych wykazała, że w zależności od nowotworu wynosi od poniżej 1% do 100%. Tak duża rozpiętość wynika ze zgromadzenia danych pochodzących od dużej grupy chorych, dlatego NICE stwierdził, że wydają się to być najbardziej wiarygodne dane, spośród tych, które są obecnie dostępne. Podkreślono, że konieczne jest zebranie dalszych danych, aby móc dokładniej scharakteryzować rozpowszechnienie występowania fuzji NTRK.</p> <p>Stwierdzono, że guzy lite wykazujące fuzję genu NTRK nie są dobrze scharakteryzowane, a wpływ obecności fuzji NTRK na rokowanie jest nieznan. Przedstawione dowody nie pozwalają na wysunięcie wniosku, że rokowanie dla chorych z obecnością fuzji NTRK jest mniej korzystne niż dla chorych bez fuzji. Podobnie w przypadku próby dokonania przez wnioskodawcę analizy wpływu fuzji NTRK na rokowanie, w której dokonywano porównania z chorymi z przerzutami do OUN – Komitet podkreślił, że w tym celu właściwe byłoby dostosowanie analizy i uwzględnienie w niej takich czynników prognostycznych, które zostały już dobrze poznane (np. wiek, czy stan sprawności wg ECOG). Komitet przyznał jednak, że przez ograniczenia wynikające z dostępnych dowodów, przeprowadzenie takiej analizy było niemożliwe.</p> <p>Zwrócono uwagę, że w dotychczasowej praktyce klinicznej nie zdefiniowano schematu postępowania z chorymi wykazującymi fuzję genu NTRK. Komitet podkreślił, że dotąd nie przeprowadzono rutynowych testów na wykrycie fuzji NTRK – dopóki nie stanie się to powszechną praktyką kliniczną, chorym, którzy prawdopodobnie uzyskają efekty kliniczne po leczeniu celowanym na NTRK, nie można zaproponować opcji leczenia, takich jak dla chorych z guzami litymi bez obecności mutacji genowej NTRK. Dodatkowo, w przypadku niektórych nowotworów z fuzjami genu NTRK, takich jak nowotwór jelita grubego lub NDRP, istnieje ustalona ścieżka leczenia z wieloma opcjami terapeutycznymi, natomiast w przypadku innych, takich jak rak wydzielniczy analogiczny sutka (MASC) lub rak dróg żółciowych nie ma wydzielonych opcji leczenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby czy obecności przerzutów. Dlatego Komitet stwierdził, że nowa opcja leczenia guzów litych dodatnich pod względem fuzji NTRK byłaby korzyścią dla chorych. W przypadku nieoperacyjnych guzów, terapia ENT mogłaby nieść efekt w postaci zmniejszenia rozmiarów guza do wielkości umożliwiającej chirurgiczne jego usunięcie.</p> <p>Entrektynib jest wskazany do leczenia chorych tylko w przypadkach, kiedy stwierdzono brak zadowalających opcji leczenia, to znaczy: po stosowanej terapii nie wystąpiły efekty kliniczne lub dostępne opcje terapeutyczne zostały</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		<p>wykorzystane. Pozycjonowany jest jako ostatnia linia leczenia. W rekomendacji podkreślono, że takie pozycjonowanie będzie prawdopodobne w przypadku tych guzów litych, dla których istnieją schematy i różne opcje leczenia, natomiast w przypadku rzadkich guzów litych o wysokiej częstości występowania fuzji genu NTRK, dla których opcje leczenia są ograniczone, istnieje prawdopodobieństwo stosowania ENT we wcześniejszych liniach leczenia.</p> <p>Komitet podkreślił trudność w ustaleniu ramienia komparatora dla ENT. NICE w rekomendacji uznał za odpowiednie porównanie skuteczności ENT z BSC, biorąc pod uwagę miejsce terapeutyczne ENT jako leku ostatniej linii leczenia, ale jedynie w przypadku takich guzów jak: rak jelita grubego, rak tarczycy oraz guzy neuroendokrynne. Podejście zastosowane przez wnioskodawcę, określone jako pragmatyczne, polegało na uwzględnieniu wśród komparatorów zarówno opcji stosowanych jako BSC, ale również opcji rekomendowane przez NICE.</p> <p>Wnioskodawca przedstawił dane dla 5 dorosłych chorych z pierwotnymi guzami OUN oraz dla 7 dzieci i włączył je do analizy skuteczności ENT, co zostało poparte przez NICE. NICE uzasadnił, że pozwoliło to na uogólnienie wyników na populację, która prawdopodobnie będzie widoczna w praktyce klinicznej. Komitet uznał, że wyniki skuteczności dotyczące dzieci poniżej 12 r.ż. są prawdopodobnie porównywalne z wynikami, które otrzymano by w przypadku dzieci starszych⁹⁶. Dodatkowo zwrócił uwagę na małą liczebność dzieci w przedstawionej analizie oraz na rozmieszczenie guzów.</p> <p>Dowody kliniczne potwierdzające skuteczność entrektytibu pochodzą ze zbiorczej analizy danych pochodzących od 54 dorosłych chorych (z aktualizacją danych do 66 chorych) uczestniczących w 3 badaniach jednoramiennych: <i>ALKA</i>, <i>STARTRK-1</i>, <i>STARTRK-2</i>, a dane dotyczące dzieci pochodzą z badania jednoramiennego <i>STARTRK-NG</i>. Biorąc pod uwagę rzadkość występowania fuzji genu NTRK NICE uznał, że zgromadzone dane są wystarczające do wydania rekomendacji. Na podstawie przedstawionych wyników stwierdzono, że entrektytib może być technologią klinicznie skuteczną, ale ograniczoność danych dotyczących każdego z typów nowotworów, niedojrzałość danych dotyczących przeżycia oraz brak danych z badań bezpośrednio porównujących entrektytib z lekami zatwierdzonymi do leczenia analizowanej populacji skutkują tym, że efektywność kliniczna jest trudna do zmierzenia. Podkreślono, że dalsze gromadzenie danych zwiększy liczbę chorych dla każdego z typów nowotworów, a to pomoże poprawić rzetelność analizy. Konieczność dalszego zbierania danych została podkreślona także w kontekście analizy skuteczności entrektytibu w tych guzach litych, których nie odnotowano w badaniach klinicznych. W populacji badanej wyodrębniono 13 guzów litych, a prawdopodobne jest, że fuzje genu NTRK mogą być obecne w ponad 400 typach nowotworów. Komitet uznał, że brak danych dotyczących skuteczności entrektytibu w guzach litych o innym umiejscowieniu niż przedstawiono w dokumentacji oznacza, że istnieje znaczna niepewność co do klinicznej i ekonomicznej efektywności entrektytibu w leczeniu wszystkich guzów litych potencjalnie kwalifikujących się do terapii, zgodnie ze wskazaniem</p>

⁹⁶ W niniejszej analizie z racji tego, że wyniki dla populacji dzieci dotyczą uczestników badań młodszych niż populacja rejestracyjna, zdecydowano o odstąpieniu od ich prezentacji

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		<p>rejestracyjnym. Stwierdzono, że nie należy zakładać, że ten sam poziom odpowiedzi na leczenie będzie obserwowany we wszystkich typach nowotworów kwalifikujących się do leczenia entrektynibem.</p> <p>Komitet uznał, że eksploracyjna analiza danych dotyczących odpowiedzi na leczenie jest alternatywą na analizy porównawczej, przy czym ze względu na ograniczenia w uogólnianiu danych taki proces jest możliwy na podstawie aktualnych danych. Podejście eksploracyjne zostało wyjaśnione jako zebranie danych dotyczących przeżycia dla chorych, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie, ze zbioru danych pochodzących z badań analizujących działanie entrektynibu i wykorzystanie tych danych w ramieniu komparatora.</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, że badania kliniczne dotyczące entrektynibu są badaniami niezakończonymi, a więc dane dotyczące przeżycia byłyby niekompletne, dokonano eskstrapolacji danych. NICE uznał, że przyjęta metoda ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia była poprawna.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że entrektynib jest technologią innowacyjną, ze względu na to, że jego mechanizm działania stanowi istotną zmianę w leczeniu guzów litych wykazujących fuzję genu NTRK.</p>
HAS 2021	<p>Dorośli i dzieci w wieku 12 lat i starsze z guzami litymi, które wykazują fuzję <i>NTRK</i> oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą, • którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora <i>NTRK</i> • dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych <p>Populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem.</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>HAS nie rekomenduje finansowania entrektynibu stosowanego jako opcja terapeutyczna dla dorosłych i dzieci ≥ 12 r. z guzami litymi z obecnością fuzji <i>NTRK</i>, w przypadku, gdy spełnione są wymienione poniżej warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba jest miejscowo zaawansowana lub w stadium z przerzutami lub operacja mogłaby być przyczyną poważnych problemów zdrowotnych; • brak leczenia inhibitorem <i>NTRK</i> w wywiadzie; • brak jest zadowalających opcji terapeutycznych. <p>Uzasadnienie:</p> <p>Komitet HAS uznał, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktu Rozlytrek® (entrektynib) są niewystarczające aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych w w/w wskazaniu. Co więcej Komitet HAS zwrócił uwagę, że we Francji dostępna jest inna terapia ukierunkowana na fuzję genu <i>NTRK</i> w włóknakiomiesaku niemowlęcym i innych mięsakach tkanek miękkich, która jest finansowana ze środków publicznych: Vitrakvi® (larotrektynib) HAS uznał ponadto, że zależnie od przypadku, można zaproponować kilka linii chemioterapii lub BSC w sytuacjach, w których opcje leczenia zostały wyczerpane. W związku z tym, komitet HAS stwierdził, że w takich sytuacjach istnieją inne alternatywne opcje terapeutyczne.</p> <p>Komitet HAS uznał, dostępne dane za niskiej jakości, zwrócono również uwagę na fakt, iż ryzyko błędu w kontekście skuteczności leczenia jest większe w przypadku gdy nie są dostępne dane dla bezpośredniego porównania ocenianej interwencji z odpowiednim komparatorem (przy dwustronnym alfa=5%). Dlatego też nie wskazano miejsca entrektynibu w schemacie leczenia.</p> <p>W ocenie wpływu na system opieki zdrowotnej, HAS wskazał, że pomimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powagi analizowanego problemu zdrowotnego;

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> niskiej częstości występowania guzów litych z fuzją genu NTRK, w szczególności bardzo wysokiej częstości występowania fuzji genu NTRK w niektórych typach histologicznych, takich jak włókniakomięsak niemowlęcy; a także niezaspokojonej potrzeby medycznej, która jest zaspokajana niewłaściwie lub nie jest zaspokajana; <p>konieczne było uwzględnienie wpływu na organizację opieki zdrowotnej, które wiąże się z koniecznością wdrożenia jednego lub kilku testów diagnostycznych ze strategią wykrywania fuzji genu NTRK w ramach rutynowego postępowania klinicznego, a także uwzględnienie ograniczeń dostępnych dowodów. HAS stwierdził, że jest mało prawdopodobne, aby Rozlytrek® (entrektynib) miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne.</p>
Rekomendacje AOTMiT		
AOTMiT ORP 2021	Chorzy z guzami litymi z obecnością fuzji genu NTRK	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności m.in. produktu leczniczego Rozlytrek® (entrektynib) we wskazaniu: guzy łite z obecnością fuzji genu NTRK.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Dokonując wyboru technologii zakwalifikowanych do oceny AOTMiT w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości przyjęła następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się ciężkość skutków i występowanie w Polsce; zaspokojenie potrzeby zdrowotnej dostępność w Polsce i skuteczność technologii leczniczej w tym schorzeniu; siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczności bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu; istotność najważniejszego punktu końcowego; dystans innowacyjny - różnica pomiędzy siłą wnioskowanej technologii a aktualnym zaspokojeniem potrzeb zdrowotnych w danym wskazaniu - jako sumaryczny miernik innowacji wynikowej; jakość dowodów naukowych; innowacyjność procesowa technologii - czy jej działanie jest innowacyjne biorąc pod uwagę punkt uchwytu i mechanizm działania; koszty terapii; koszty efektu zdrowotnego (preferencyjnie LYG); wpływ na budżet, przy uwzględnieniu wielkości populacji docelowej. <p>Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 1 stycznia</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		do 26 listopada 2020 r. Wyboru dokonano poprzez ocenę poszczególnych kryteriów w skali punktowej dla wszystkich preparatów, a następnie wybór tych, które w opinii członków Rady uzyskały najwyższą ocenę łączną, przy czym w odniesieniu do punktów 1-7 punktacja miała charakter rosnący wraz ze wzrostem istotności poszczególnych chorób i innowacyjności technologii, a w przypadku punktów 8-10 malejący wraz ze wzrostem kosztów terapii.

8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 16.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

9. Spis tabel

Tabela 1. Częstość występowania danego rodzaju fuzji genów NTRK w guzach litych u chorych dorosłych oraz dzieci.....	17
Tabela 2. Fuzje genów NTRK oraz ich partnerzy fuzyjny związani z występowaniem danych typów nowotworów	20
Tabela 3. Receptory neurotrofinowe NTRK	24
Tabela 4. Dostępne narzędzia molekularne używane do wykrywania fuzji genu NTRK	26
Tabela 5. Wybrane punkty końcowe istotne klinicznie w populacji chorych z guzami litymi ..	39
Tabela 6. Kryteria służące do oceny progresji choroby i odpowiedzi na leczenie (RECIST, RANO oraz MacDonald).....	43
Tabela 7. Częstość występowania fuzji genu NTRK w poszczególnych nowotworach występujących w populacji dorosłych i w populacji pediatrycznej	48
Tabela 8. Odsetek chorych z poszczególnymi nowotworami wykazującymi obecność fuzji genu <i>NTRK</i>	49
Tabela 9. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia guzów litych wykazujących fuzję genu NTRK oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	58
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Rozlytrek®	145
Tabela 11. Wybór komparatorów – BSC.....	153
Tabela 12. Analiza sposobu finansowania.....	168
Tabela 13. Charakterystyka komparatorów	183
Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	232
Tabela 15. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Rozlytrek® (entrektynib) wydanych przez AOTMiT oraz zagraniczne organizacje	234

Tabela 16. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

.....244

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Schematyczne przedstawienie procesu powstania fuzji genu NTRK.....	23
Rysunek 2. Schemat diagnostyczny zaproponowany przez ESMO	31
Rysunek 3. Schemat diagnostyczny w oparciu o istotność histologiczną.....	32
Rysunek 4. Kliniczne punkty końcowe często stosowane w badaniach klinicznych dotyczących chorób nowotworowych	38
Rysunek 5. Częstość występowania genów fuzyjnych <i>NTRK</i>	47

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Ali 2016	Ali S.M., Fedorchak K., Schrock A.B., I in., Advanced acinic cell carcinoma harbors kinase rearrangements including BRAF kinase domain duplications, <i>Annals of Oncology</i> 27 (Supplement 6): vi328–vi350, 2016
Amatu 2020	Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S., <i>NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumor types</i> , <i>ESMO Open</i> 2016, 1(e000023):1-9
AOTMiT Rozlytrek 2021	AOTMiT, <i>Rozlytrek (entrektynib) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi z obecnością fuzji genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase)</i> , 2021
Arshad 2018	Arshad J., Roberts A., Nagy R.J., i in., <i>Utility of circulating tumor DNA (ctDNA) in the management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST): Analysis of 152 patients</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36, no. 15_suppl (May 20, 2018) 11539-11539 https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.11539 (data dostępu: 04.01.2023 r.)
Assi 2020	Assi T., Rassy E., Nassereddine H. i in., <i>TRK inhibition in soft tissue sarcomas: A comprehensive review</i> , <i>Seminars in Oncology</i> 2020, 47: 73–84
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Best 2017	Pod red. Leonard D.G.B., <i>Molecular Pathology in Clinical Practice. Second Edition, Chapter 2: Molecular Pathology Methods</i> , 2017; 2:19-52
BIA 2023	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, <i>Rozlytrek® (entrektynib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin</i> , MAHTA, Warszawa 2023
Braghiroli 2016	Freitas Melro Braghiroli M.I., Nash G.M., Morris M., I in., <i>Genomic profiling and efficacy of anti-EGFR therapy in appendiceal adenocarcinoma</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 34, no. 4_suppl (February 01, 2016) 574-574 https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2016.34.4_suppl.574 (data dostępu :04.01.2023 r.)
Brenca 2016	Brenca M., Rossi S., Polano M. i in., <i>Transcriptome sequencing identifies ETV6–NTRK3 as a gene fusion involved in GIST</i> , <i>J Pthol</i> 2016; 238:543-549
Brzezińska 2012	Brzezińska K., Ziaja M., <i>Struktura i funkcje bariery krew-mózg</i> , <i>Postępy biologii komórki</i> 2012, 39(1): 84-99
Büchler 2020	Büchler T., Dunder P., Fínek J. i in., <i>Practical guide for testing and targeted therapy of adults with solid tumours harbouring the NTRK gene fusion in routine clinical practice</i> , 2020
Carmagnani Pestana 2019	Carmagnani Pestana R., Abugabal Y.I., Xiao L., i in., <i>Molecular profiling by circulating tumor DNA (ctDNA) and benefit from anti-PD-1 in HCC</i> , 2019 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e15679 (data dostępu: 04.01.2023 r.)
CDiBER 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), <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 2018
ChPL Abraxane®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Abraxane®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Adriblastina PFS®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adriblastina PFS®, http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-08_adriblastina_pfs_chpl_final.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Afinitor®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526135037/anx_135037_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Alymsys®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alymsys®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alymsys-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Avastin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Cabometyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 14.03.2023 r.)
ChPL Caelyx pegylated liposomal®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Caelyx pegylated liposomal®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 14.03.2023 r.)
ChPL Calcium folinate Sandoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Calcium folinate Sandoz®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35593/characteristic , (data dostępu: 14.03.2023 r.)
ChPL Capecitabine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Accord®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Caprelsa®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Caprelsa®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Carbomedac®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbomedac®, https://www.medac.pl/uploads/10f771ddc8e2ea97e35684f4fb691fe94d5db872.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Cisplatin-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin-Ebewe®, http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-08_Cisplatin-Ebewe_ChPL.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
Cisplatinum Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23986/characteristic (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Cyramza®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyramza®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Demezon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Demezon®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32502/characteristic (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Detimedac®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Detimedac®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/162/characteristic (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Docetaxel-Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Doxorubicin Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicin Ebewe®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8795/characteristic (data dostępu: 15.03.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Endoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®, http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-25_v6_06.03.2013_endoxan_1_g_spc_clean.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Epirubicin Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Epirubicin Accord®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23097/characteristic (data dostępu: 09.03.2023 r.)
ChPL Etoposid-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etoposid-Ebewe®, http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24786-c (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Fluorouracil Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil Accord®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22522/characteristic (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Gemciabine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22308/characteristic (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Holoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Holoxan®, http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=2927-c (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Irinotecan Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Irinotecan Accord®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/34153/characteristic (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Keytruda®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Lonsurf®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonsurf®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Lutathera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lutathera®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Lysodren®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lysodren®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lysodren-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Methotrexat Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat Ebewe®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/4320/characteristic (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Mozobil®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mozobil®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mozobil-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Navirel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Navirel®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/16022/characteristic (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Nexavar®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Opdivo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Oxaliplatin Kabi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi®, http://chpl.com.pl/data_files/2011-02-25_oxaliplatin_kabi_smpc_17_02_2011.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Paclitaxel-Ebewe®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe®</i> , http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=17364-c (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Pemetreksed Accord®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemetreksed Accord®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemetreksed-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Qarziba®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Qarziba®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qarziba-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Rozlytrek®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozlytrek®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.03.2023 r.)
ChPL Sandostatin LAR®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR®</i> , https://www.novartis.pl/system/files/product-info/sandostatin_lar_chpl_2018_03.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Somatuline Autogel®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline Autogel®</i> , http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Somatuline_Autogel_roztw_wstrzyk_90_mg_daw_10945.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Sorafenib Sandoz®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Sorafenib Sandoz®</i> , https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42162/characteristic (data dostępu: 09.03.2023 r.)
ChPL Stivarga®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Sunitinib Accord®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Sunitinib Accord®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunitinib-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.03.2023 r.)
ChPL Tecentriq®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq®</i> , https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170921138659/anx_138659_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Temozolomide Accord®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Temozolomide Accord®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temozolomide-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.03.2023 r.)
ChPL Topotecan Accord®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Topotecanum Accord®</i> , https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/28118/characteristic (data dostępu: 09.03.2023 r.)
ChPL Vargatef®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Vargatef®</i> , https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141121130020/anx_130020_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Vincristine Teva®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristine Teva®</i> , http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=20096-c (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Votrient®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Votrient®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Yervoy®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.03.2023 r.)
ChPL Yondelis®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Yondelis®</i> , https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171019139199/anx_139199_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Chukwueke 2019	Chukwueke U.N., Wen P.Y., <i>Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice</i> , CNS Oncol. 2019
Chintakuntlawar 2018	Chintakuntlawar A.V., Foote R.L., Kasperbauer J.L. i in., <i>Diagnosis and Management of Anaplastic Thyroid Cancer</i> , Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2018, 48(1):269-284
Cocco 2019	Cocco E., Scaltriti M., Drilon A., <i>NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy</i> , Rev Clin Oncol. 2018; 15(12):731-747
Damodaran 2015	Damodaran S., Berger M.F., Roychowdhury S., <i>Clinical Tumor Sequencing: Opportunities and Challenges for Precision Cancer Medicine</i> , Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015: e175-e182
Doebele 2020	Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L. i in., <i>Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials</i> , The Lancet. Oncology 2020, 21(2): 271-282
Drilon 2019	Drilon A., <i>TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancer</i> , Annals of Oncology 2019, 30(Supplement8):viii23-viii30
EMA 2020	European Medicines Agency, <i>Assessment report Rozlytrek®</i> , EMA/379739/2020, 28 May 2020
ESMO 2019	Marchio C., Scaltriti M., Ladanyi M. i in., <i>ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research</i> , Ann Oncol. 2019, 30(9):1417-1427
ESMO 2020	Yoshino T., Pentheroudakis G., Mishima S. i in., <i>JSCO – ESMO – SCO – JSMO – TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions</i> , ESMO Annals of Oncology 2020, 31(7):861-872
ESMO 2022	ESMO, <i>Algorithm for NTRK Gene Fusion Testing</i> , 2022 https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/anti-cancer-agents-and-biological-therapy/targeting-ntkr-gene-fusions/algorithm-for-ntkr-gene-fusion-testing (data dostępu: 15.03.2023 r.)
Farago 2018	Farago A.F., Taylor M.S., Doebele R.C. i in., <i>Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion</i> , JCO Precis Oncol 2018, 2018:1-14
Farago 2017	Farago A.F., Azzoli Ch.G., <i>Beyond ALK and ROS1: RET, NTRK, EGFR and BRAF gene rearrangements in non-small cell lung cancer</i> , Transl Lung Cancer Res 2017, 6(5):550-559
Fassnacht 2012	Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B., I in., <i>Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma</i> . N Engl J Med. 2012 Jun 7;366(23):2189-97
Fischer 2020	Fischer H., Ullah M., de la Cruz C.C. i in., <i>Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein</i> , Neuro-Oncology 2020, 22(6):819-829
Fiteni 2014	Fiteni F., Westeel V., Pivot X. i in., <i>Endpoints in cancer clinical trials</i> , Journal of Visceral Surgery 2014; 151:17-22
Gambella 2019	Gambella A., Senetta R., Collemi G. i in., <i>NTRK Fusions in Central Nervous System Tumors: A Rare, but Worthy Target</i> , Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(753):1-24
Gatalica 2019	Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., Vranic S., <i>Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions</i> , Mod Pathol. 2019, 32(1): 147-153
Gierczyński 2020	Gierczyński J., Władysiek M., Jakubiak K., <i>Rozwój terapii lekowych w leczeniu chorych na nowotwory. Nowości. Innowacje. Przełomy.</i> , Modern Healthcare Institute 2020
Gośliński 2019	Gośliński J., <i>Rak nadnercza – wykrywanie, objawy i leczenie</i> ; https://www.zwrotnikraka.pl/rak-nadnercza/ (data dostępu: 7.03.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Hechtman 2017	Hechtman, J. F., Benayed R., Hyman D.M. i in., <i>Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions</i> , Am. J. Surg. Pathol. 2017, 41: 1547–1551
Hierro 2019	Hierro C., Matos I., Martin-Liberal J. i in., <i>Agnostic-Histology Approval of New Drugs in Oncology: Are We Already There?</i> Clin Cancer Res 2019; 25:3210–9
Hsiao 2019	Hsiao S.J., Zehir A., Sireci A.N., Aisner D.L., <i>Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy</i> , The Journal of Molecular Diagnostics 2019, Vol. 21, No. 4
Jørgensen 2020	Jørgensen J.T., <i>Site-agnostic biomarker-guided oncology drug development</i> , Expert Rev Mol Diagn. 2020, 20(6) :583-592
Kang 2019	Kang I., Hennenfent K., Campbell C. i in., <i>Tumor-Agnostic Therapy Assessment: Following Regulatory Approval, What Challenges Exist for HTAs?</i> , Xcenda 2019
Kazana 2020	Kazana W., Zabłocka A., <i>Czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego jako potencjalne narzędzie terapeutyczne w leczeniu schorzeń układu nerwowego</i> , Postepy Hig Med Dosw (online), 2020; 74: 517-531
Khakoo 2015	Khakoo S., Georgiou A., Chau I., <i>Clinical trial end points relevant to patients and society for rare cancers</i> , Clin. Invest. (Lond.) 2015; 5(6):599-561
Kheder 2018	Kheder E.S., Hong D.S., <i>Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins</i> , Clin Cancer Res 2018, 24(23): 5807–14
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
KRN 2019	Didkowska J., Wojciechowska U., Śliwczyński A., <i>Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016</i> , Warszawa 2019, http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rak_pluca_2019.pdf (dostęp 12.12.2022 r.)
Kummar 2018	Kummar S., Lassen U.N., <i>TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy</i> . Targ Oncol 2018; 13:545–556
Lavacchi 2020	Lavacchi D., Roviello G., D'Angelo A., <i>Tumor-Agnostic Treatment for Cancer: When How is Better than Where</i> , Clin Drug Investig 2020
Lee 2017	Lee S.E., Hwang T.S., Choi Y.L., i in., <i>Molecular Profiling of Papillary Thyroid Carcinoma in Korea with a High Prevalence of BRAFV600E Mutation</i> . Thyroid.;27(6):802-810, 2017
Li 2019	Li Z., Chen Y., Liu S. i in., <i>Mammary analogue secretory carcinoma of the minor salivary gland: report of two cases</i> , International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2019, 12(12):4338–4343
Liu 2018	Liu D., Offin M., Harnicar S. i in., <i>Entrectinib: and orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1 and ALK fusion-positive solid tumors</i> , Therapeutics and Clinical Risk Management 2018, 14:1247-1252
Macdonald 1990	Macdonald D.R., Cascino T.L., Schold C., Cairncross G., <i>Response Criteria for Phase II Studies of Supratentorial Malignant Glioma</i> , Journal of Clinical Oncology, 1990; 8(7):1277-1280
Machaliński 2012	Machaliński B., Łażewski-Banaszak P., Dąbkowska E., <i>Rola czynników neurotroficznych w procesach regeneracji układu nerwowego</i> , Neurologia i Neurochirurgia Polska, 2012, 46, 6: 579-590
Marino 2020	Marino F.Z., Pagliuca F., Ronchi A. i in., <i>NTRK Fusions, from the Diagnostic Algorithm to Innovative Treatment in the Era of Precision Medicine</i> , Int. J. Mol. Sci. 2020, 21:1-15
Menon 2012	Menon R., Deng M., Boehm D., i in., <i>Whole-exome sequencing identifies potential therapeutic targets for castration-resistant prostate cancer</i> , Cancer Res 72 (4_Supplement): C27, 2012,

Referencja	Opis bibliograficzny
	https://aacrjournals.org/cancerres/article/72/4_Supplement/C27/577352/Abstract-C27-Whole-exome-sequencing-identifies (data dostępu: 04.01.2023 r.)
Mo 2021	Mo F., Pellerino A., Soffietti R., Rudà R., <i>Blood-Brain Barrier in Brain Tumors: Biology and Clinical Relevance</i> . Int J Mol Sci. 2021; 22(23):12654
MZ 2017	Ministerstwo Zdrowia, <i>Choroby rzadkie</i> , https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-rzadkie (data dostępu: 14.12.2022 r.)
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence, Entrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours, Technology appraisal guidance 2020
Nicod 2019	Nicod E., Annemans L., Bucsecs A. i in., <i>HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries</i> . Health Policy 2019; 123:140–151
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r.
OECD 2020	Organisation for Economic Cooperation and Development, Addressing Challenges in Access to Oncology Medicines – Analytical Report 2020
Offin 2018	Offin M., Liu D., Drilon A., <i>Tumor-Agnostic Drug Development</i> , American Society of Clinical Oncology Educational Book 2018, 38: 184-187
Okamura 2018	Okamura R., Boichard A., Kato S. i in., <i>Analysis of NTRK alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics</i> , JCO Precis Oncol., 2018
Orbach 2016	Orbach D., Brennan B., De Paoli A., i in., <i>Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: The European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group experience</i> , European Journal of Cancer 57 (2016) 1e9
Pałasz 2017	Pałasz E., Bąk A., Gąsiorowska A., Niewiadomska G., <i>Rola czynników troficznych i procesów zapalnych w neuroprotekcji indukowanej wysiłkiem w chorobie Parkinsona</i> , Postępy Hig Med Dosw 2017, 71: 713-726 http://www.phmd.pl/api/files/view/544401.pdf (data dostępu: 14.12.2022 r.)
Pietrantonio 2017	Pietrantonio F., Di Nicolantonio F., Schrock A.B. i in., <i>ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer</i> , J Natl Cancer Inst. 2017, 109(12): 10
Plużański 2014	Plużański A., <i>Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1</i> , Journal of Oncology 2014; 64(4):331–335
Pohlodek 2019	Pohlodek K., Mečiarová I., Grossmann P. i in., <i>Secretory carcinoma of the breast: A case report</i> , International Journal of Surgery Case Reports, 2019; 56:74–77
Potter 2018	Potter S., Reuther J., Chandramohan R., i in., <i>Integrated DNA and RNA Panel Sequencing Reveals Frequent Targetable Alterations in Metastatic and Treatment Refractory Papillary Thyroid Carcinomas of Childhood</i> , Pediatric Blood and Cancer 2018;65 (Supplement 2):S45-S46
Raport HTAR-HTAA 2020	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M., Guzy P. Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych, 2020
Rivera 2019	Cruz Rivera S., Kyte D.G., Lee Aiyegbusi O. i in., <i>The impact of patient-reported outcome (PRO) data from clinical trials: a systematic review and critical analysis</i> , Health and Quality of Life Outcomes 2019; 17:156
Roche 2023	Roche, NTRK, https://www.roche.pl/pl/roche-diagnostyka/ntrk.html (data dostępu: 03.01.2023 r.)
Roever 2015	Roever L., <i>Endpoints in Clinical Trials: Advantages and Limitations</i> , Evidence Based Medicine and Practice 2016; 1:2
Ross 2014	Ross J.S., Wang K., Gay L. i in., <i>New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing</i> , Oncologist 2014; 19:235–42

Referencja	Opis bibliograficzny
Ross 2017	Ross J.S., Gay L.M., Wang K., i in., <i>Comprehensive genomic profiles of metastatic and relapsed salivary gland carcinomas are associated with tumor type and reveal new routes to targeted therapies</i> . Ann Oncol. 1;28(10):2539-2546, 2017
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Russo 2020	Russo A., Lopes A.R., McCusker M.G. i in., <i>New Targets in Lung Cancer (Excluding EGFR, ALK, ROS1)</i> , Current Oncology Reports 2020, 22(48):1-14
Schram 2017	Schram A.M., Chang M.T., Jonsson P., Drilon A., <i>Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance</i> , Nature Reviews. Clinical Oncology 2017, Vol. 14: 735–748
Schroader 2019	Schroader B., Kong S.X., Anderson S. i in., <i>Current status of biomarker testing in historically rare, high-unmet-need tumors: soft tissue sarcomas and thyroid cancers</i> , Expert Rev Anticancer Ther. 2019; 19(11):929-938
Serrati 2016	Serrati S., De Summa S., Pilato B., i in., <i>Next-generation sequencing: advances and applications in cancer diagnosis</i> , Onco Targets Ther, 2016, 9:7355–7365
Skálová 2010	Skálová A., Vanecek T., Sima R. i in., <i>Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: A hitherto undescribed salivary gland tumor entity</i> , Am J Surg Pathol, 2010; 34:599–608
Solomon 2019	Solomon J.P., Benayed R., Hechtman J.F. Ladanyi M., <i>Identifying patients with NTRK fusion cancer</i> , Annals of Oncology 2019, 30(Supplement 8):viii16-viii22
STA NICE 2019	National Institute for health and Care Excellence, <i>Single Technology Appraisal Entrectinib for treating NTRK fusionpositive solid tumours</i> , NICE 2019
Stranksy 2014	Stranksy N., Cerami E., Schalm S. i in., <i>The landscape of kinase fusions in cancer</i> , Nat Commun 2014; 5:4846
Suh 2016	Suh J.H., Johnson A., Albacker L., i in., <i>Comprehensive Genomic Profiling Facilitates Implementation of the National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Lung Cancer Biomarker Testing and Identifies Patients Who May Benefit From Enrollment in Mechanism-Driven Clinical Trials</i> . Oncologist.;21(6):684-91, 2016
Szczeklik 2020	Szczeklik A., <i>Interna Szczeklika 2020</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2020, wyd.11
Taylor 2019	Taylor M.S., Chougule A., MacLeay A.R., i in., <i>Morphologic Overlap Between Inflammatory Myofibroblastic Tumor and IgG4-related Disease: Lessons From Next-generation Sequencing</i> . Am J Surg Pathol. 2019 Mar;43(3):314-324
Texido 2018	Teixidó C., Giménez-Capitán A., Molina-Vila M.Á., i in., <i>RNA analysis as a tool to determine clinically relevant gene fusions and splice variants</i> , Arch Pathol Lab Med 2018, 142(4): 474–479
Tognon 2002	Tognon C., Knezevich S.R., Huntsman D. i in., <i>Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma</i> , Cancer Cell, 2002; 2:367–376
Torre 2020	Torre M., Vasudevaraja V., Serrano J. i in., <i>Molecular and clinicopathologic features of gliomas harboring NTRK fusions</i> , Acta Neuropathologica Communications 2020; 8:107
Turner 2012	Turner P., McLennan A., Bates A., White M., <i>Biologia molekularna</i> , PWN, Warszawa 2012
Ustawa 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

Referencja	Opis bibliograficzny
Vaishnavi 2013	Vaishnavi A., Capelletti M., Le A.T. i in., <i>Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer</i> , Nat Med 2013; 19:1469–72
Venur 2019	Venur V.A., Cohen J.V., Brastianos P.K., <i>Targeting Molecular Pathways in Intracranial Metastatic Disease</i> , Frontiers in Oncology 2019, 9(99):1-10
Vokuhl 2018	Vokuhl C., Nourkami-Tutdibi N., Furtwängler R., i in., <i>ETV6-NTRK3 in congenital mesoblastic nephroma: A report of the SIOP/GPOH nephroblastoma study</i> . Pediatr Blood Cancer. 2018 Apr;65(4)
Wen 2017	Wen P.Y., Chang S.M., Van den Bent M.J. i in., <i>Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials</i> , J Clin Oncol 2017; 35(21):2439-2449
Wilson 2015	Wilson M.K., Karakasis K., Oza A.M., Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future, Lancet Oncol 2015; 16:e32–42
Yates 2018	Yates L.R., Seoane J., Le Tourneau C. i in., <i>The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary</i> , Annals of Oncology 2018, 29: 30–35
Yu 2019	Yu Y-P., Liu P., Nelson J. i in., <i>Identification of recurrent fusion genes across multiple cancer types</i> , Sci Rep. 2019, 9: 1074
Zhao 2019	Zhao R., Xiang C., Dong N., i in, <i>NTRK1 fusion identified by capture-based next generation sequencing in non-small-cell lung cancer</i> , 2019 https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e20664 (data dostępu: 03.01.2023 r.)
ZytoLigh 2019	Charakterystyka wyrobu medycznego do diagnostyki <i>in vitro</i> ZytoLightSPEC NTRK1Dual Color Break Apart Probe
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AOTMiT ORP 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności</i> , 2021
AWMSG 2020	All Wales Medicines Strategy Group, <i>Entrectinib (Rozlytrek®)</i> , 2020 https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/entrectinib-rozlytrek1/ (data dostępu: 14.12.2022 r.)
CADTH 2022	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>CADTH Reimbursement Recommendation Entrectinib (Rozlytrek)</i> , 2022
EP guzy neuroendokrynne 2022	Kos-Kudła B., Foltyn W., Malczewska A. i in. <i>Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)</i> , Endokrynol Pol. 2022;73(3):387–454.
ESMO CUP 2022	Krämer A., Bochtler T., Pauli C. i in. <i>Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Ann Oncol. 2023;34(3):228–46.
ESMO czerniak lokoregionalny 2020	Michielin O., van Akkooi A., Lorigan P. i in. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2020;31(11):1449–61
ESMO czerniak z przerzutami 2020	Keilholz U., Ascierto PA., Dummer R. i in. <i>ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee</i> . Ann Oncol. 2020; 31(11):1435–48
ESMO GIST 2022	Casali PG., Blay JY., Abecassis N. i in. <i>Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Ann Oncol. 2022;33(1):20–33
ESMO glejak wysokiego stopnia 2014	Stupp R., Brada M., van den Bent MJ. i in. <i>High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3: 93-101.
ESMO guz nadnerczy 2020	Fassnacht M., Assie G., Baudin E. i in. <i>Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Ann Oncol;31(11):1476–90

Referencja	Opis bibliograficzny
ESMO kolczystokomórkowy rak głowy i szyi 2020	Machiels JP., René Leemans C., Golusinski W. i in. <i>Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Ann Oncol. 2020;31(11):1462–75
ESMO mięsak kości 2021	Strauss S., Frezza A-M., Abecassis N. i in. <i>Bone sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS–ERNPaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Annals of Oncology 2021, 32(12):1520-1536
ESMO mięsak tkanek miękkich 2021	Gronchi A., Miah AB., Dei Tos AP. i in. <i>Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Ann Oncol. 2021; 32(11):1348–65
ESMO rak jelita grubego 2022	Cervantes A., Adam R., Roselló S., i in., <i>Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Annals of Oncology 34,1,2023
ESMO NDRP 2023	Hendriks LE., Kerr KM., Menis J. i in. <i>Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Ann Oncol. 2023;34(4):339–57.
ESMO NDRP 2021	Remon J., Soria JC., Peters S. <i>Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy</i> . Annals of Oncology. 2021;32(12):1637–42.
ESMO NDRP 2017	Postmus PE., Kerr KM., Oudkerk M. i in. <i>Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Annals of Oncology. 2017;28:iv1–21.
ESMO nowotwory neuroendokrynne żołądka i jelit i trzustki 2020	Pavel M., Öberg K., Falconi M. i in., <i>Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Annals of Oncology 2020; 31(7):844-860
ESMO nowotwór dróg żółciowych 2022	Vogel A., Bridgewater J., Edeline J. i in. <i>Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Ann Oncol. 2023; 34(2):127–40.
ESMO nowotwór piersi z przerzutami 2021	Gennari A., André F., Barrios CH. i in. <i>ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer</i> , Ann Oncol. 2021;32(12):1475–95
ESMO nowotwór tarczycy 2022	Filetti S., Durante C., Hartl DM. i in. <i>ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer</i> , Ann Oncol. 2022; 33(7):674–84
ESMO nowotwór trzustki 2019	ESMO, eUpdate – Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations, https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/pancreatic-cancer/eupdate-cancer-of-the-pancreas-treatment-recommendations , (data dostępu: 28.02.2023 r.)
ESMO przerzuty do OUN 2021	Le Rhun E., Guckenberger M., Smits M. i in. <i>EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours</i> . Ann Oncol. 2021;32(11):1332–47
ESMO rak endometrium 2022	Oaknin A., Bosse TJ., Creutzberg CL. i in. <i>Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Ann Oncol. 2022; 33(9):860–77.
ESMO rak gruczołu krokowego 2020	Parker C., Castro E., Fizazi K. i in. <i>Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Ann Oncol. 2020; 31(9):1119–34
ESMO rak jamy nosowo-gardłowej 2020	Bossi P., Chan AT., Licitra L. i in. <i>Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Ann Oncol. 2021; 32(4):452–65.
ESMO rak jamy nosowo-gardłowej 2022	Bossi P., Chan AT., Even C. i in. <i>ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease</i> . Ann Oncol. 2023;34(3):247–50

Referencja	Opis bibliograficzny
ESMO rak prącia 2013	Van Poppel H., Watkin NA., Osanto S. i in. <i>Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi115-124.
ESMO rak przełyku 2022	Obermannová R., Alsina M., Cervantes A. i in. <i>Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Ann Oncol. 2022; 33(10):992–1004
ESMO rak ślinianek 2020	van Herpen C., Vander Poorten V., Skalova A. i in. <i>Salivary gland cancer: ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up</i> . ESMO Open, 2022;7(6):100602
ESMO rak wątrobowokomórkowy 2021	Vogel A., Martinelli E. <i>ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines</i> . Ann Oncol, 2021;32(6):801–5
ESMO rak żołądka 2022	Lordick F., Carneiro F., Cascinu S. i in. <i>Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Ann Oncol. 2022;33(10):1005–20
ESMO rak jajnika 2019	Colombo N., Sessa C., du Bois A. i in., <i>ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease</i> , Annals of Oncology 2019; 30:672–705
G-BA 2021	Federal Joint Committee (G-BA), <i>Benefit Assessment of Medicinal Products: Entrectinib (Solid Tumours, Histology Independent)</i> , 2021
GPOH neuroblastoma 2017	Simon T., Hero B., Schulte J.H. i in., <i>2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors</i> , Klin Padiatr 2017; 229:147–167
HAS 2021	Haute Autorité Santé, <i>Transparency Committee Summary entrectinib ROZLYTREK 100 mg - 200 mg hard capsules</i> , 2021
NCCN CUP 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP])</i> , NCCN 2023
NCCN czerniak 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Melanoma: Cutaneous</i> , NCCN 2023
NCCN GIST 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs)</i> , NCCN 2022
NCCN gruczolakorak trzustki 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Pancreatic Adenocarcinoma</i> , NCCN 2023
NCCN guzy neuroendokrynne 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Neuroendocrine and Adrenal Tumors</i> , NCCN 2022
NCCN guz nadnerczy 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Neuroendocrine and Adrenal Tumors</i> , NCCN 2022
NCCN guzy OUN u dzieci 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Pediatric Central Nervous System Cancers</i> , NCCN 2023
NCCN mięsak kości 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Bone Cancer</i> , NCCN 2022
NCCN mięsak tkanek miękkich 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Soft Tissue Sarcoma</i> , NCCN 2022
NCCN NDRP 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> , NCCN 2023
NCCN nowotwór jelita grubego 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Colon Cancer</i> , NCCN 2023

Referencja	Opis bibliograficzny
NCCN nowotwór piersi 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Breast Cancer</i> , NCCN 2023
NCCN nowotwór ślinianki 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Head and Neck Cancers</i> , NCCN 2023
NCCN nowotwór tarczycy 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Thyroid Carcinoma</i> , NCCN 2022
NCCN nowotwór wątroby i dróg żółciowych 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Hepatobiliary Cancers</i> , NCCN 2023
NCCN przerzuty do OUN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Central Nervous System Cancers</i> , NCCN 2022
NCCN rak endometrium 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Uterine Neoplasms</i> , NCCN 2022
NCCN rak głowy I szyi 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Head and Neck Cancers</i> , NCCN 2022
NCCN rak głowy I szyi 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Head and Neck Cancers</i> , NCCN 2023
NCCN rak jajnika 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer</i> , NCCN 2022
NCCN rak prącia 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Penile Cancer</i> , NCCN 2023
NCCN rak prostaty 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Prostate Cancer</i> , NCCN 2023
NCCN rak przełyku 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers</i> , NCCN 2022
NCCN rak żołądka 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>Gastric Cancer</i> , NCCN 2022
NICE 2020	National Institute for health and Care Excellence, <i>Entrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours</i> , 2020 (data dostępu: 14.12.2022 r.)
PQD neuroblastoma 2023	NIH, <i>Neuroblastoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version</i> , 2023
PTGO rak endometrium 2023	Szurkowski JJ., Rys J., Kowalik A. i in. <i>The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma</i> , Journal of Clinical Medicine, 2023;12(4):1480.
PTGO rak jajnika 2017	Basta A., Bidziński M., Bieńkiewicz A. i in., <i>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika</i> , Curr Gynecol Oncol 2017; 15 (1):5–23
PTOK CUP 2014	Litwiniuk M., Krzakowski M., Bujko K. i in. Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, PTOK o014, aktualizacja na dzień 03.12.2014 r
PTOK czerniak 2021	Rutkowski P., Wsocki PJ., Kozak K. i in. Expert recommendations on diagnostic-therapeutic management of melanoma patients. Oncol Clin Pract. 2021
PTOK mięsak kości 2022	Rutkowski P., Świtaj T., Kosela-Paterczyk H. i in. <i>Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na mięsaki kości — zalecenia ekspertów</i> . Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja, 2022
PTOK mięsak tkanek miękkich 2022	Rutkowski P., Kosela-Paterczyk H., Kozak K. i in., <i>Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych</i> , Oncol Clin Pract 2022

Referencja	Opis bibliograficzny
PTOK neuroblastoma 2013	Giebel S., <i>Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych</i> , Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013
PTOK nowotwory kobiecego układu płciowego 2013	Kornafel J., Mądry R., Bidziński M. i in., <i>Nowotwory kobiecego układu płciowego</i> , Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013
PTOK nowotwory nabłonkowe głowy i szyi 2014	Kawecki A., Nawrocki S., Golusiński W. i in., <i>Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi</i> , Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013, aktualizacja na dzień 07.08.2014 r.
PTOK nowotwory OUN 2013	Fijuth J., Dziadziuszko R., Biernat W. i in. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, PTOK 2013, aktualizacja na dzień 07.08.2014 r.
PTOK nowotwory układu pokarmowego 2015	Potemski P., Polkowski W., Bujko K. i in., <i>Nowotwory układu pokarmowego</i> , Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013, aktualizacja na dzień 02.12.2015 r.
PTOK nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego 2013	Herman K., Jarzab M., Fijołek-Warszewska A. i in., <i>Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego</i> , Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013
PTOK nowotwór piersi 2020	Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in., <i>Rak piersi</i> , Oncol Clin Pract 2020; 16
PTOK nowotwór płuca 2022	Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i in., <i>Nowotwory klatki piersiowej</i> , Oncol Clin Pract 2022; 18
PTOK rak kanału I rak brzegu odbytu 2020	Socha J., Bujko K. <i>Carcinoma of the anal canal and anal margin</i> . Oncol Clin Pract 2020; 16
PTOK rak odbytnicy 2020	Bujko K., Potemski P., Rutkowski A. i in. <i>Rectal cancer (C20)</i> . Oncol Clin Pract 2020; 16
PTOK rak okrężnicy i zagięcia esiczo-odbytniczego 2020	Potemski P., Bujko K., Rutkowski A. i in. <i>Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer</i> . Oncol Clin Pract 2020; 16
PTOK rak prącia 2013	Stelmach A., Potemski P., Borówka A. i in. <i>Nowotwory układu moczowo-płciowego</i> , PTOK 2013
PTU rak prostaty 2019	Chłosta P., Drewa T., Kołodziej A. i in. Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego, PTU 2019
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium, <i>Entrectinib 100mg and 200mg hard capsules (Rozlytrek®)</i> , 2021