



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Rozlytrek (entrektynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu
receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.20.2023

Data ukończenia: 20 lipca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o. o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o. o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (Roche Polska Sp. z o. o. i Bayer Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane Roche Polska Sp. z o. o. i Bayer Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Roche Polska Sp. z o. o. i Bayer Sp. z o.o.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	Analiza racjonalizacyjna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b.d.	brak danych
BOR	najlepsza obiektywna odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>)
BRAF	protoonkogenna kinaza serynowo-treoninowa (ang. B-Raf Proto-oncogene, Serine/Threonine Kinase)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCOD	data odcięcia danych klinicznych (ang. <i>clinical cut-off date</i>);
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT/CTH	Chemioterapia
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
CT	tomografia komputerowa
CTCAE	powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>common terminology criteria for adverse events</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DSRCT	desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (ang. <i>desmoplastic small round cell tumor</i>)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ENT	Entryktytib
EORTC QLQ-CLC13	europejski kwestionariusz do oceny jakości życia przeznaczony dla chorych na raka płuca
EORTC QLQ-CR29	europejski kwestionariusz do oceny jakości życia przeznaczony dla chorych na raka jelita grubego
EORTC QLQ-C30	europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FOLFIRINOX	schemat: fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan + oksaliplatyna

FOLFOX	schemat: leukoworyna + fluorouracyl + oksaliplatyna
FU	Fluorouracyl
GIST	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumor</i>)
GMI	stosunek PFS (po zmianie leczenia na ENT) do TTD (po wcześniejszej terapii systemowej) (ang. <i>growth modulation index</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LAR	Larotrektytib
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MEK	kinaza białkowa aktywowana mitogenem (ang. <i>mitogen-activated protein</i>)
mTOR	ssaczy cel rapamycyny (ang. <i>mammalian target of rapamycin kinase</i>)
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI	National Cancer Institute
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
n/d	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small cell lung carcinoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	techniki sekwencjonowania nowej generacji (ang. <i>Next Generation Sequencing</i>)
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTRK	gen receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. <i>neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>)
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small-cell lung carcinoma</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
PAS	primary analysis set
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i>)
PET-TK/PET CT	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PL	program lekowy
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PROG	progresja choroby
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RANO	ocena odpowiedzi na leczenie w neuroonkologii (ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i>)

RAS	białko RAS
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>);
RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>risk management plan</i>)
ROS	protoonkogenna kinaza tyrozynowa (ang. <i>Proto-oncogene tyrosine-protein kinase</i>)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
RT/RHT/RTH	Radioterapia
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SE	błąd standardowy
SD/SDi	stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
TAEA	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)
TK	tomografia komputerowa
TKI	inhibitora kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
TMB	gęstość mutacji guza (ang. <i>tumor mutational burden</i>)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment related adverse events</i>)
TRK	gen neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej
TTOT	czas przyjmowania terapii entrektytibem
TTR	czas do wystąpienia (ang. <i>time to response</i>)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
UCZ	Urzędowa Cena Zbytu
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2021 r., poz. 523z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	51
3.4. Refundowane technologie medyczne	58
3.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	58
4. Ocena analizy klinicznej	61
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	61
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	61
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	62
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	63
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	64
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	70
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	73
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	74
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	74
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	74
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	83
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	87
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	87
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	87

4.3.	Komentarz Agencji	88
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	94
5.2.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	94
5.2.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	94
5.2.2.	Dane wejściowe do modelu	96
5.3.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	103
5.3.1.	Wyniki analizy podstawowej	103
5.3.2.	Wyniki analizy progowej	103
5.3.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	104
5.4.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	106
5.4.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	108
5.4.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	110
5.4.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	111
5.4.4.	Obliczenia własne Agencji	112
5.5.	Komentarz Agencji	112
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	114
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	114
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	114
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	115
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	116
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	117
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	118
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	120
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	121
6.4.	Komentarz Agencji	121
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	123
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	124
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	126
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	130
11.	Kluczowe informacje i wnioski	131
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	138
13.	Źródła.....	140
14.	Załączniki.....	144

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.05.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.189.2023.9.KKL
PLR.4500.190.2023.11.KKL

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Rozlytrek (entrectinibum) kapsułki twarde, 100 mg, 30 kaps., GTIN: 07613326024891,
 - Rozlytrek (entrectinibum) kapsułki twarde, 200 mg, 90 kaps., GTIN: 07613326024624
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Rozlytrek (entrectinibum), kapsułki twarde, 100 mg, 30 kaps. – [REDACTED]
 - Rozlytrek (entrectinibum), kapsułki twarde, 200 mg, 90 kaps. – [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.05.2023 r., znak: PLR.4500.189.2023.9.KKL i PLR.4500.190.2023.11.KKL (data wpływu do AOTMiT 16.05.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Rozlytrek (entrektytib) kapsułki twarde, 100 mg, 30 kaps., GTIN: 07613326024891,
- Rozlytrek (entrektytib) kapsułki twarde, 200 mg, 90 kaps., GTIN: 07613326024624

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”.

Dodatkowo MZ poprosił o weryfikację czy substancje czynne wskazane w załączonym programie lekowym (entrektytib i larotrektytib) można stosować zamiennie (np. w przypadku nadwrażliwości na jedną z nich) lub sekwencyjnie oraz wskazanie czy program lekowy należy uzupełnić o wskazanie maksymalnego, dopuszczalnego odstępu w badaniach monitorujących skuteczność leczenia. W załączonej wersji programu Organ pozostawił dużą swobodę decyzyjną w przedmiotowym zakresie Zespołowi Koordynującemu z uwagi na różnorodny charakter leczonych w programie nowotworów oraz zróżnicowany stan kliniczny pacjentów celem optymalizacji i dostosowania terapii do indywidualnego przypadku każdego kwalifikowanego pacjenta.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7.06.2023 r., znak OT.423.1.20.2023.4.AS. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28 czerwca 2023 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] – Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza kliniczna, wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.06.2023 r.;
- [REDACTED] – Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.06.2023 r.;
- [REDACTED] – Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza ekonomiczna, wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.06.2023 r.;
- [REDACTED] – Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.06.2023 r.;
- [REDACTED] – Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 06.02.2023 r.;
- Odpowiedź na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS – pismo [REDACTED] Roche Polska Sp. z o.o., z dnia 28 czerwca 2023 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Rozlytrek

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Rozlytrek, entrectinibum, kapsułki twarde, 100 mg, 30 kaps., GTIN: 07613326024891 Rozlytrek, entrectinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 90 kaps., GTIN: 07613326024624								
Kod ATC	L01EX14 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych								
Substancja czynna	Entrectynib								
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”								
Dawkowanie	Leczenie produktem Rozlytrek powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. <u>Dobór pacjentów</u> Konieczne jest wykonanie zwalidowanego testu w celu wyselekcjonowania pacjentów z guzami litymi i z obecnością fuzji genu NTRK. Obecność fuzji genu NTRK musi zostać ustalona przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Rozlytrek. <u>Dorośli</u> Zalecana dawka u dorosłych pacjentów wynosi 600 mg entrectynibu, podawana doustnie raz na dobę. <u>Dzieci i młodzież</u> Zalecana dawka u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych wynosi 300 mg/m ² powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA) entrectyn bu raz na dobę (patrz Tabela 1). Tabela 1: Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Powierzchnia ciała (p.c., ang. BSA)</th> <th>Dawka podawana raz na dobę</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>od 1,11 m² do 1,50 m²</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>1,51m²</td> <td>600 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Powierzchnia ciała (p.c., ang. BSA)	Dawka podawana raz na dobę	od 1,11 m ² do 1,50 m ²	400 mg	1,51m ²	600 mg		
	Powierzchnia ciała (p.c., ang. BSA)	Dawka podawana raz na dobę							
	od 1,11 m ² do 1,50 m ²	400 mg							
	1,51m ²	600 mg							
	<u>Czas trwania leczenia</u> Zaleca się, by leczenie pacjentów produktem Rozlytrek było kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. <u>Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki</u> Jeśli zaplanowana dawka produktu Rozlytrek zostanie pominięta, pacjenci mogą przyjąć tę dawkę, chyba że następna dawka przypada w ciągu 12 godzin. Jeśli bezpośrednio po przyjęciu dawki produktu Rozlytrek wystąpią wymioty, pacjenci mogą powtórnie przyjąć dawkę leku. <u>Modyfikacje dawki</u> Postępowanie z działaniami niepożądanymi może wymagać czasowego przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia produktem Rozlytrek, w przypadku określonych działań niepożądanych na podstawie oceny bezpieczeństwa pacjenta i tolerancji leczenia dokonanej przez lekarza. <u>Dorośli</u> U dorosłych pacjentów dawkę produktu Rozlytrek można zmniejszyć do 2 razy, w zależności od tolerancji (patrz Tabela 2). Leczenie produktem Rozlytrek należy na trwałe zakończyć, jeśli pacjent nie jest w stanie tolerować dawki 200 mg raz na dobę. Tabela 2: Schemat zmniejszania dawki u pacjentów dorosłych								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Schemat zmniejszania dawki</th> <th>Poziom dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka zalecana</td> <td>600 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>Pierwsze zmniejszenie dawki</td> <td>400 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>Drugie zmniejszenie dawki</td> <td>200 mg raz na dobę</td> </tr> </tbody> </table>	Schemat zmniejszania dawki	Poziom dawki	Dawka zalecana	600 mg raz na dobę	Pierwsze zmniejszenie dawki	400 mg raz na dobę	Drugie zmniejszenie dawki	200 mg raz na dobę
	Schemat zmniejszania dawki	Poziom dawki							
	Dawka zalecana	600 mg raz na dobę							
	Pierwsze zmniejszenie dawki	400 mg raz na dobę							
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg raz na dobę								
<u>Dzieci i młodzież</u>									

	<p>U dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych dawkę produktu Rozlytrek można zmniejszyć maksymalnie 2 razy, w zależności od tolerancji (patrz Tabela 3).</p> <p>U niektórych pacjentów konieczne jest zastosowanie schematu dawkowania przerywanego, aby uzyskać zalecaną zredukowaną całkowitą dawkę tygodniową do stosowania u dzieci i młodzieży. Leczenie produktem Rozlytrek należy trwale zakończyć, jeśli pacjent nie jest w stanie tolerować najmniejszej zredukowanej dawki.</p> <p>Tabela 3: Schemat zmniejszania dawki u dzieci i młodzieży</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Postępowanie</th> <th>Powierzchnia ciała od 1,11 m² do 1,50 m² (raz na dobę)</th> <th>Powierzchnia ciała ≥ 1,51 m² (raz na dobę)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka zalecana</td> <td>400 mg</td> <td>600 mg</td> </tr> <tr> <td>Pierwsze zmniejszenie dawki</td> <td>300 mg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>Drugie zmniejszenie dawki</td> <td>200 mg przez 5 dni w każdym tygodniu*</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td colspan="3">*5 dni w każdym tygodniu: poniedziałek, środa, piątek, sobota i niedziela</td> </tr> </tbody> </table>	Postępowanie	Powierzchnia ciała od 1,11 m ² do 1,50 m ² (raz na dobę)	Powierzchnia ciała ≥ 1,51 m ² (raz na dobę)	Dawka zalecana	400 mg	600 mg	Pierwsze zmniejszenie dawki	300 mg	400 mg	Drugie zmniejszenie dawki	200 mg przez 5 dni w każdym tygodniu*	200 mg	*5 dni w każdym tygodniu: poniedziałek, środa, piątek, sobota i niedziela		
Postępowanie	Powierzchnia ciała od 1,11 m ² do 1,50 m ² (raz na dobę)	Powierzchnia ciała ≥ 1,51 m ² (raz na dobę)														
Dawka zalecana	400 mg	600 mg														
Pierwsze zmniejszenie dawki	300 mg	400 mg														
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg przez 5 dni w każdym tygodniu*	200 mg														
*5 dni w każdym tygodniu: poniedziałek, środa, piątek, sobota i niedziela																
Droga podania	Produkt Rozlytrek jest lekiem do stosowania doustnego. Kapsułki twarde należy połykać w całości i nie należy ich otwierać ani rozpuszczać, gdyż zawartość kapsułki jest bardzo gorzka. Produkt Rozlytrek można przyjmować z pokarmem lub bez, ale nie należy go przyjmować z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym.															
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Entrektytib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora tropomiozynowego TRKA, TRKB i TRKC (kodowanych przez geny kinazy tyrozynowej receptora neurotroficznego [NTRK] odpowiednio NTRK1 NTRK2 i NTRK3), protoonkogenowej białkowej kinazy tyrozynowej ROS (ROS1) i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK) z IC₅₀ o wartości 0,1 do 2 nM. Główny aktywny metabolit entrektytynu - M5, wykazywał w warunkach in vitro 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 in vitro i in vivo wykazał działanie hamujące na linie komórek nowotworowych pochodzących z licznych typów guzów, w tym guzów podskórnych i wewnątrzczaszkowych, zawierających geny fuzyjne NTRK, 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 entrektytynu obejmują NTRK1 (G595R, G667C) i NTRK3 (G623R, G623E i G623K). Mutacje oporności w domenie kinazy ROS1 zidentyfikowane po przerwaniu stosowania entrektytynu obejmują G2032R, F2004C i F2004I. Nie są znane przyczyny molekularne pierwotnej oporności na entrektytib. W związku z tym nie wiadomo, czy współwystępowanie czynnika onkogenego i fuzyji genu NTRK wpływa na skuteczność hamowania TRK.</p>															

ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase); BSA – powierzchnia masy ciała (ang. *body surface area*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; IC₅₀ – połowa maksymalnego stężenia hamującego (ang. *half maximal inhibitory concentration*); NTRK – gen receptorowej kinazy tyrozynowej dla neutrofin; p.c. – powierzchnia ciała; ROS – protoonkogenowej białkowej kinazy tyrozynowej (ang. *anaplastic lymphoma kinase*); TRK – kinaza tyrozynowa receptora tropomiozynowego

Źródło: ChPL Rozlytrek

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/20/1460/001</p> <p>EU/1/20/1460/002</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2020 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 maja 2022 r.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Rozlytrek w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów 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),</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz • którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK • dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych. <p>Rozlytrek w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta.</p> <p>To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 4 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • W celu dalszego potwierdzenia niezależnej od histologii skuteczności entrektytibu u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić analizę zbiorczą dotyczącą zwiększonej liczby pacjentów z fuzją genu NTRK z trwających badań klinicznych STARTRK-2, STARTRK-NG oraz każdego dodatkowego badania klinicznego przeprowadzonego zgodnie z zatwierdzonym protokołem. Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki śródkresowej analizy bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów dorosłych i w populacji dzieci i młodzieży, w tym u młodzieży, z fuzją genu NTRK, które są dostępne zgodnie z planem zintegrowanej analizy statystycznej. – termin: 31 marca 2027 r. • W celu dalszego zbadania wpływu obecności lub braku obecności innych zmian molekularnych na skuteczność entrektytibu, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki profilowania genomu guza za pomocą osocza i (lub) tkanek, jeśli są one dostępne na etapie wyjściowym i postępującym, wraz ze skojarzeniem wyników klinicznych w podziale na histologię guza dla pacjentów ze zaktualizowanej analizy zbiorczej. – termin: 31 marca 2027 r. <p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wsze kich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
--	---

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, NTRK – gen receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase)

Źródło: ChPL Rozlytrek (data dostępu 5.07.2023 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Rozlytrek podlegał dwukrotnie ocenie w Agencji.

Pierwsza ocena Agencji¹ dotyczyła zasadności uwzględnienia produktu leczniczego Rozlytrek w Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, we wskazaniu: guzy lite z obecnością fuzji genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase). Rada Przejrzystości opinią nr 35/2021² z dnia 22 lutego 2021 r. uznała za zasadne uwzględnienie leku Rozlytrek w Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Prezes Agencji³ zaliczył produkt leczniczy Rozlytrek do Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności 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 (ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK).

Ponadto w 2021 r. terapia lekiem Rozlytrek była oceniana przez Agencję (AWA Rozlytrek, nr: OT.4231.3.2021)⁴ w ramach programu lekowego: „B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Stanowisko Rady Przejrzystości 46/2021⁵ z dnia 26 kwietnia 2021 r. było negatywne z uwagi na koszty proponowanej technologii. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała, że zasadne byłoby objęcie refundacją produktu Rozlytrek, pod warunkiem zrównania jego ceny z aktualnie refundowaną, jedyną opcją leczenia – krizotybinem i uwzględnienia ich obu w jednym programie lekowym. Również Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 46/2021⁶ z dnia 30 kwietnia 2021 r. była negatywna z tego samego względu, a ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii uznał za uzasadnione wyłącznie pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia produktem Rozlytrek (entrektytib) do poziomu kosztów leczenia aktualnie refundowaną opcją terapeutyczną w tym wskazaniu (tj. krizotybinem).

W analogicznym wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”) oceniany był w Agencji produkt leczniczy Vitrakvi

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_019.pdf

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ERP.pdf

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/wykaz_tli.pdf

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/035/AWA/34_35_AWA_OT.4231.3.2021_Rozlytrek_AWA_2021.04.15_BIP_REOP_TR.pdf

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/034/SRP/U_18_110_26042021_s_46_Rozlytrek_entrektytib.pdf

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/035/REK/Rozlytrek_publicacja_BIP.pdf

(larotrectinibum): AWA Vitrakvi, nr: OT.4231.42.2021⁷. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2021⁸ z dnia 22 listopada 2021 roku było negatywne, w uzasadnieniu podano, iż: *Negatywna decyzja Rady wynika głównie z braku dojrzałych wyników badań naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną terapii we wszystkich wnioskowanych wskazaniach. Wprowadzone powinny być również odpowiednie zapisy w programie lekowym minimalizujące ryzyko nieuzasadnionego zastosowania terapii. Wnioskodawca powinien obniżyć cenę leku*

Modyfikacji wymaga

także program lekowy

Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 129/2021⁹ z dnia 26 listopada 2021 r. była pozytywna pod warunkiem

i negatywna na zaproponowanych warunkach.

Ponadto produkt leczniczy Vitrakvi podlegał ocenie Agencji trzykrotnie w 2020 r. w ramach importu docelowego oraz ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach: desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej, rak brodawkowy tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem oraz rak brodawkowy tarczycy u pacjenta pediatrycznego.

Produkt leczniczy Vitrakvi jest finansowany w ramach PL B.144 „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)” od 1 marca 2023 r.¹⁰

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Rozlytrek (entrectinibum) kapsułki twarde, 100 mg, 30 kaps. – [redacted] Rozlytrek (entrectinibum) kapsułki twarde, 200 mg, 90 kaps. – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1270.0, Entrectynib
[redacted]	[redacted]

⁷https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/121/AWA/OT.4231.42.2021%20Vittrakvi%20AWA%20BIP_REOPTR.pdf

⁸https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/121/SRP/U_52_310_22112021_s_129_Vittrakvi_larotrectin_bum_w_ref_zacz_REO_PTR.pdf

⁹https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/121/REK/2021%2011%2026%20BP%20Rekomendacja%20nr%20129_2021%20Vi_trkvi_publicacja_BIP_REOPTR.pdf

¹⁰<https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2023/13/>

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

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Rozlytrek obejmuje leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży od 12 r.ż. z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK, ang. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*), są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnych i niekorzystnych następstw zdrowotnych, [REDACTED]

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 4.

Należy także zaznaczyć, że zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Rozlytrek, warunkiem jego zastosowania jest brak wcześniejszego leczenia inhibitorem NTRK. Jednocześnie brak tego zapisu w treści projektu PL.

We wskazaniu rejestracyjnym warunkiem zastosowania terapii jest brak zadowalających opcji terapeutycznych, a w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności wskazano, iż Rozlytrek należy stosować wyłącznie wtedy, gdy brak zadowalających opcji terapeutycznych (np. dla których nie określono korzyści klinicznych lub gdy wykorzystano te opcje terapeutyczne). Powyższe kryterium nie jest do końca jasne i może odnosić się zarówno do ostatniej linii leczenia, jak i do wcześniejszych linii w przypadku, gdy lekarz stwierdzi, iż pozostałe opcje leczenia nie przyniosą zadowalającego efektu, co może być ocenione w sposób subiektywny. Zapisy powyższe nie precyzują czy chodzi o terapię stosowane w konkretnych lokalizacjach guzów litych, czy też o terapię guzów z fuzją genu NTRK, a jednocześnie też nie precyzują linii leczenia.

Należy tu też zaznaczyć, iż wnioskodawca przyjął, że komparatory dla produktu Rozlytrek (entrektytib) w analizowanym wskazaniu to technologie lekowe finansowane w Polsce, zalecane przez wytyczne i stosowane w różnych guzach litych w końcowych liniach leczenia. Wskazując wybór opcji pozycjonowanych w wytycznych na końcowych liniach leczenia, sugeruje, iż lek będzie stosowany na końcowych etapach terapii i zastąpi częściowo dotychczasowe opcje.

Podejście takie budzi wątpliwości analityków Agencji, co zostało szerzej omówione w kolejnych rozdziałach analizy.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Rozlytrek będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego B.144.: „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 Ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Rozlytrek ma być refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazuje, że Rozlytrek jest refundowany i znajduje się w grupie limitowej 1270.0, Entrektytib.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Wnioskowane wskazanie obejmuje różne typy guzów litych wykazujących fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK, ang. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*). Fuzja ww. genu jest określana

jako główny czynnik onkogenny i podstawowa przyczyna wielu różnych typów guzów litych (niezależnie od ich umiejscowienia i typu tkanki) u osób w każdym wieku.

Guzy lite

Według definicji NCI (National Cancer Institute) guzy lite to nieprawidłowa tkanka, która zazwyczaj nie zawiera torbieli ani obszarów płynnych. Mogą być to guzy o charakterze łagodnym lub złośliwym. Nazwy pochodzą od rodzaju komórek, które je tworzą. Przykładami guzów litych są mięsaki, raki i chłoniaki. Białaczki na ogół nie tworzą guzów litych.

Fuzja genu NTRK

Zjawisko fuzji pojawia się w sytuacji, gdy gen zostaje rozdzielony i jego część, która odpowiada za kodowanie domeny kinazy jest ponownie łączona z innym genem. Białko TRK (ang. *Tyrosine Receptor Kinase* – receptor kinazy receptora tropomyozyny) staje się wówczas aktywne, także w przypadku braku jego ligandów. Powoduje to niekontrolowaną proliferację i rozrost komórek nowotworowych.

Fuzje genów NTRK (1 lub 2 lub 3) z innymi genami powodują powstanie nieprawidłowych białek TRK, które uruchamiają dalsze procesy prowadzące do rozwoju nowotworu. Fuzje te wykrywane są w różnych nowotworach niezależnie od tego w jakim narządzie powstaje choroba, choć częstość ich występowania różni się między poszczególnymi typami nowotworów. Fuzje NTRK są rzadkimi przypadkami w powszechnych nowotworach dorosłych, np. < 1% w niedrobnokomórkowym raku płuca i 1-2% w raku jelita grubego, częściej obserwowane są w niektórych rzadkich nowotworach, np. 90-100% w przypadku wydzielniczego analogu sutka (MASC), rzadkiej postaci raka ślinianki, a także wydzielniczego raka piersi. Ogólną częstość występowania fuzji NTRK szacuje się na 0,25-0,31% u dorosłych pacjentów z rakiem i 0,34-0,49% u dzieci z nowotworem (wg EPAR ok. 0,3%).

Źródło: Rozlytrek - Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 019/2020, de Lartigue 2017

Epidemiologia i rokowanie w wybranych rodzajach nowotworów

Z uwagi na fakt, iż fuzja genu NTRK może wystąpić we wszystkich typach guzów litych, nie odniesiono się w niniejszej AWA do danych epidemiologicznych. Zostały one zebrane w AWA Vitrakvi 2021 oraz w APD wnioskodawcy.

Rokowanie

Jak wskazano w analizie NICE z 2020 roku, nie ma wystarczających dowodów naukowych, które potwierdzałyby, że osoby z guzami litymi wykazującymi fuzję NTRK mają gorsze rokowanie niż osoby z guzami bez zmian genetycznych. Dostępne dane oparte są na małej populacji. Rokowanie może zależeć nie tylko od obecności fuzji w genie NTRK, ale również statusu ECOG, rodzaju guza i typu fuzji genu NTRK.

Pacjenci, którzy wyczerпали możliwości leczenia lub pacjenci z guzami, dla których nie jest dostępna standardowa lub zatwierdzona opcja leczenia, otrzymują BSC lub biorą udział w badaniach klinicznych fazy I, w których oczekiwany odsetek odpowiedzi wynosi $\leq 10\%$.

U pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi z fuzją NTRK, u których nastąpiła progresja po wcześniejszych terapiach lub nie ma akceptowalnych standardowych terapii, a rokowanie jest złe, szczególnie w przypadku zajęcia OUN, oczekiwane wskaźniki odpowiedzi na późniejsze linie leczenia wynoszą zazwyczaj <30%, a mediana czasu trwania odpowiedzi (mDOR) <10 miesięcy dla dostępnych zatwierdzonych leków dla różnych typów nowotworów.

Leczenie

Pacjenci z guzami litymi z fuzją genów NTRK leczeni są zgodnie z przyjętymi standardami postępowania dla danego nowotworu (ze względu na lokalizację) i postępowanie terapeutyczne może obejmować zabiegi chirurgiczne, chemioterapię, terapię celowaną, immunoterapię, radioterapię lub połączenie tych opcji. Szczegółowe zalecenia dotyczące terapii poszczególnych guzów litych wraz z ewentualnymi zaleceniami dotyczącymi stosowania larotrektylibu i entrektylibu zaprezentowano w rozdziale 3.3.1.

Źródło: OT.4311.25.2020, Szczeklik 2017, KRN, Rozlytrek - Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 019/2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano 4 opinie ekspertów: prof. dr. hab. Jana Styczyńskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego - Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr Emilii Filipczyk-Cisarż – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie

onkologii klinicznej, oraz prof. dr hab. n. med. Anny Marii Latos-Bieleńskiej - Konsultant Krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej. Prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska w swojej opinii odniosła się tylko do pytań dot. genetyki.

W zakresie liczebności populacji pediatrycznej wypowiedział się jeden ekspert. Prof. Jan Styczyński wskazał, że nowotwory lite z fuzją genu NTRK w populacji dzieci występują rzadko – ekspert określił ich częstość wykorzystując określenie „kazuistyka”.

Szacunki dotyczące liczebności całej populacji chorych z guzami litymi z fuzją genu NTRK przedstawiło 2 ekspertów i są to dane znacznie rozbieżne. Według profesora Macieja Krzakowskiego łączna liczba osób spełniających kryteria włączenia do projektu PL to 350 osób. Ekspert wskazał ponadto, iż 50% z nich otrzyma entrektynib, a pozostałe 50% otrzyma larotrektynib. Z kolei wg dr Emilii Filipczyk-Cisarż ok. 1800 osób spełnia kryteria włączenia do projektu PL, z czego połowa będzie leczona entrektynibem. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Liczebność wnioskowanej populacji na podstawie otrzymanych opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych			Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją		
	prof. Jan Styczyński*	prof. Maciej Krzakowski	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż***	prof. dr hab. Jan Styczyński*	prof. Maciej Krzakowski**	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż***
Pacjenci w wieku ≥ 12 r.ż.; z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznej kinazy tyrozynowej (NTRK)	<i>Kazuistyka wśród dzieci</i>	500**	ok. 1,2 mln z tego 0,3% z fuzją genu tj. ok. 3600	<i>Kazuistyka wśród dzieci</i>	60%	ok. 50%
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do projektu PL: „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”	<i>Kazuistyka wśród dzieci</i>	350 [^]	ok. 50% tj. 1800	<i>Kazuistyka wśród dzieci</i>	50% (część chorych – pozostałe 50% otrzyma larotrektynib)	ok. 50%

* Szacunki własne

** Oszacowanie własne na podstawie częstości występowania fuzji genów NTRK w nowotworach litych (nowotwory u osób $> i \geq 18$. roku życia)

*** Krajowy Rejestr Nowotworów Lancet Oncology 2019;271-82 Clin Cancer Res;28(7) April 1,2022, szacunek własny

[^] Oszacowanie własne na podstawie charakterystyki klinicznej chorych na nowotwory lite z fuzją genów NTRK i zapisów istniejącego programu B.144

Skróty: NTRK – gen receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase)

Dane z bazy NFZ

Ze względu na brak refundacji w ramach NFZ badania obecności fuzji genu NTRK zrezygnowano z próby oszacowania populacji wnioskowanej na podstawie danych NFZ dotyczących pojedynczych rozpoznanych guzów litych.

Komentarz Analityków Agencji

Dane otrzymane od ekspertów klinicznych są w bardzo znacznym stopniu rozbieżne. Oszacowania liczebności populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wahają się od 175 do 900 osób, pomimo iż wydaje się, że wszyscy eksperci uwzględniali w swoich szacowaniach częstość występowania rearanżacji genów NTRK (eksperti odnoszą się w swoich odpowiedziach wprost do tej kwestii, która była też uwzględniona i podkreślona w przesłanym im zapytaniu). Wskazuje to na znaczną niepewność tego parametru i niepewność szacowania wielkości populacji wnioskowanej jako takiej.

3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 03-07.07.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia guzów litych), w tym leczenia guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla

neurotrofin (NTRK). W wyszukiwaniu wnioskodawcy odniesiono się do guzów litych, które powodowane są przez fuzję genów NTRK, wskazując, iż wyboru dokonano na podstawie populacji z badań włączonych do analizy klinicznej (AKL). Wybór wskazań jest zgodny z wyborem wnioskodawcy.

Z uwagi na fakt, iż wnioskowana technologia może być stosowana w szeregu rozpoznać, wyszukiwanie ograniczono do trzech źródeł:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://ptok.pl/>)
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>)
 - National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>).

Najważniejsze informacje odnośnie do zalecanego sposobu postępowania w leczeniu pacjentów z guzami litymi i z guzami, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. W większości przypadków opis ograniczono do przedstawienia wytycznych odnoszących się do kolejnych linii leczenia lub terapii choroby przerzutowej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
NDRP niedrobnokomórkowy nowotwór płuca	<p>WYTYCZNE 2022</p> <p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie CHT, leków ukierunkowanych molekularnie (np. z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych EGFR i ALK lub ROS1), immunoterapii lub immunochemioterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego.</p> <p><u>Leczenie paliatywne NDRP (stopień IV) I linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> paliatywna CHT terapia skojarzona cisplatyny (w dawce 75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) z: <ul style="list-style-type: none"> etopozydem (100–120 mg/m² dożylnie — dzień 1., 2. i 3.) winorebiną (30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 8. lub 30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 60 mg/m² doustnie — dzień 8. lub 60 mg/m² doustnie — dzień 1. i 8.) gemcytabiną (1000 mg/m² — dzień 1. i 8.) docetakselem (75 mg/m² — dzień 1.) paklitakselem (200 mg/m² — dzień 1.) pemetreksedem* (500 mg/m² — dzień 1.) (*cisplatyna w dawce 75 mg/m² – dzień 1.) <p>Karboplatyna przy przeciwwskazaniach do stosowania cisplatyny w ww. połączeniach (gemcytabina i pemetreksed zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną).</p> <p>Schematy bez pochodnych platyny można rozważyć jedynie w sytuacji przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków, rozważa się wówczas jednolekową CHT (np. winorelbina).</p> <p>Czas trwania paliatywnej ChT zależy od jej skuteczności i tolerancji, co uzasadnia ocenę efektów leczenia nie później niż po podaniu 2. cyklu. Leczenie nie powinno przekraczać 3-4 cykli, ale u chorych z widoczną poprawą można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli).</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie ukierunkowane molekularnie - inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, dostępne w Polsce: 	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p>Postępowanie w nawrotowym i przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca z fuzją genu NTRK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Larotrektytib i entrektytib są zalecane u chorych na NDRP z fuzją genu NTRK, u których nie ma zadowalających możliwości leczenia [III, A]. Chemioterapia z zastosowaniem platyny z ICI lub bez ICI jest zalecana jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z mutacją MET, fuzją genu NTRK, mutacją HER2 i mutacją EGFR w eksonie 20 [IV, B]. <p><u>Opieka paliatywna – NDRP IV st.</u></p> <p>Zaleca się wczesną interwencję w opiece paliatywnej, równoległe ze standardową opieką onkologiczną [I, A].</p>	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca z fuzją genu NTRK:</u></p> <p><u>Leczenie celowane chorych z NDRP w przypadku występowania mutacji NTRK 1/2/3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie przed I linią leczenia: <ul style="list-style-type: none"> preferowane: larotrektytib lub entrektytib (dla stanu sprawności 0-4) – w przypadku progresji opcje stosowane w początkowej terapii przydatne w niektórych sytuacjach – opcje stosowane w początkowej terapii raka gruczołowego i raka kolczystokomórkowego a w przypadku progresji larotrektytib lub entrektytib Rozpoznanie podczas pierwszej linii leczenia <ul style="list-style-type: none"> Dokończenie zaplanowanej terapii, w tym terapii podtrzymującej lub jej przerwanie i rozpoczęcie terapii larotrektytibem lub entrektytibem – w przypadku progresji opcje stosowanie w początkowej terapii. <p><u>Leczenie ogólnoustrojowe w przypadku zaawansowanego lub przerzutowego NDRP – kolejne linie leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stan sprawności 0-2: <ul style="list-style-type: none"> bez wcześniejszej immunoterapii: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab (siła rekomendacji 1) inne rekomendowane (z wcześniejszą immunoterapią lub bez niej): docetaksel, gemcytabina, ramucirumab/docetaksel i pemetreksed (w przypadku raka gruczołowego) stan sprawności 3-4: BSC <p><u>Leczenie ogólnoustrojowe w przypadku zaawansowanego lub przerzutowego NDRP – progresja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> opcje stosowane w przypadku kolejnych linii leczenia PS 0-2: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, docetaxel (siła rekomendacji 2B), ramucirumab/docetaksel (siła rekomendacji: 2B)

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitory EGFR I generacji (erlotynib, gefitynib) ○ inhibitory EGFR II generacji (dakomitynib afatynib) ○ inhibitory III generacji (ozymertynib) • ALK (w Polsce alektynib, brygatynib, cerytynib kryzotyn b (IA)) • Rearanżacje RET, METm BRAF, HER2, NTRK, KRAS – oceniane w badaniach klinicznych. Niektóre spośród ocenianych leków uzyskały rejestrację, ale nie są obecnie refundowane w Polsce. • bewacyzumab • inhibitory PD-1 (cemiplimab, niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab); <p><u>Leczenie paliatywne NDRP (stopień IV), II linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • paliatywna CHT: <ul style="list-style-type: none"> ○ docetakselem ○ pemetreksedem • leczenie ukierunkowane molekularnie - inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, dostępne Polsce (IA): <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitory EGFR I generacji (erlotynib, gefityn b) ○ inhibitory EGFR II generacji (dakomitynib afatynib) ○ inhibitory III generacji (ozymertynib) • ALK (w Polsce alektynib, brygatyn b, cerytynib kryzotyn b (IA)) • ROS1 (IIA) • inhibitory PD-1 (w Polsce cemiplimab, niwolumab, pembrolizumab (I, A)) • inhibitor PD-L1 – atezolizumab • inhibitor BRAF – dabrafenib, trametynib • paliatywna RT (IA) (u pacjentów z przerzutami w klatce piersiowej, OUN i kościach) • brachyterapia śródoskrzelowa, resekcja obliterującej masy przy użyciu lasera lub założenie protezy wewnątrzoskrzelowej (stent) • leczenie objawowe (IA) 		<ul style="list-style-type: none"> ○ BSC (stan sprawności 3-4) <p>w przypadku dalszej progresji: BSC lub udział w badaniu klinicznym</p>

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<ul style="list-style-type: none"> pleurodeza z zastosowaniem talku – u pacjentów z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej (II, 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 (IIIB) u chorych na NDRP z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (IB) u chorych na uogólnionego NDRP z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanymi z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie radioterapii paliatywnej (IA). 		
Nowotwór ślinianki	<p>WYTYCZNE 2014</p> <p>Niezależnie od lokalizacji podstawową metodą leczenia chorych na raka gruczołów ślinowych jest całkowita resekcja.</p> <p>Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazania indywidualne (po uwzględnieniu zaawansowania raka, stopnia sprawności, wieku), paliatywna RT, leczenie objawowe. 	<p>Wytyczne 2022</p> <p><u>Leczenie pierwotnego raka ślinianki przyszusznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> postępowaniem referencyjnym jest parotidektomia całkowita (IV, A) W przypadku guzów o niskim stopniu złośliwości wystarczająca jest parotidektomia powierzchowna (IV, A) <p><u>Leczenie pierwotnego raka ślinianki podżuchwowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nowotwory złośliwe ograniczone do ślinianki podżuchwowej wymagają co najmniej resekcji gruczołu i okolicznych węzłów chłonnych poziomu Ib (IV, A). w przypadku guza o wysokim stopniu złośliwości bez klinicznych cech zajęcia węzłów chłonnych szyjnych, w tym gruczołu wskazane jest wybiórcze wycięcie szyi w stopniu I, II i III (IV, A). <p><u>Radioterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RT może być stosowana w leczeniu nawrotów miejscowych choroby i/lub w celu leczenia paliatywnego. można rozważyć ponowne napromienianie C12 (IV, B). brakuje dowodów potwierdzających wartość dodaną leczenia protonowego [V, C]. obecnie nie ma dowodów przemawiających 	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p><u>Nawrotowy, nieresekcyjny lub przerzutowy rak ślinianek (bez możliwości przeprowadzenia operacji lub radioterapii)</u></p> <p>Wybór terapii ogólnoustrojowej powinien być indywidualny i dostosowany do charakterystyki pacjenta (stan sprawności, cele terapeutyczne)</p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane opcje – brak inne rekomendowane opcje: <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia <ul style="list-style-type: none"> cysplatyna/ winorelbina cysplatyna/ doksorubicyna/ cyklofosamid (kategoria 2B) paklitaksel (kategoria 2A dla non-ACC); kategoria 2B dla ACC) carboplatyna/paklitaksel carboplatyna/gemcytabina przydatne w niektórych sytuacjach np.: <ul style="list-style-type: none"> Terapia NTRK dla pacjentów z fuzją genu NTRK: larotrektynib i entrektynib Terapia receptorem androgenowym (AR) guza AR+: leuprolid, bicalutamid Terapia ukierunkowana na fenotyp guzów HER2+: trastuzumab, ado-transtuzumab emtanzyna (TDM-1), transtuzumab/pertuzumab, docetaksel/trastuzumab, fam-

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		<p>za połączeniem powtórnej radioterapii i ChT w pierwotnym leczeniu SGC (IV, C).</p> <p><u>Leczenie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku raka nawracającego lub dającego przerzuty należy rozważyć sekwencjonowanie (NGS) guza (V, C) • zdecydowanie zaleca się udział w badaniach klinicznych (V, C) <p><u>Rak gruczołowo-torbielowaty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku aktywowanej mutacji NOTCH zaleca się w miarę możliwości udział w badaniu klinicznym z inhibitorem NOTCH (V, B) • w przypadku samych przerzutów do płuc bez nawrotu miejscowego zalecana jest strategia obserwacji i oczekiwania do wystąpienia dolegliwości lub szybkiego wzrostu (w wybranych przypadkach można rozważyć leczenie miejscowe przerzutów do płuc) (III, B). W przypadku zajęcia wątroby i/lub kości próg rozpoczęcia (często bardziej agresywnego) leczenia systemowego jest niższy (IV, C) • rozpoczynając leczenie systemowe należy rozważyć zastosowanie inhibitorów angiogenezy [III, C] lub ChT na bazie platyny (np. CAP lub doksorubicyna/cisplatyna) (III, B) <p><u>Rak przewodów ślinowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku nawracającego lub dającego przerzuty raka należy niezwłocznie rozpocząć leczenie systemowe (III, B) • w przypadku obecności receptora androgenowego (>70% wg IHC) należy rozważyć ADT (złożony lek antyhormonalny lub antyandrogen w monoterapii) (III, B; Wynik ESCAT: II-B) • w przypadku dodatniego wyn ku HER2 (dodatni wyn k IHC 3p lub FISH) rozważyć docetaksel/trastuzumab lub T-DM1 (III, B; Wynik ESCAT: II-B; niezatwierdzony przez EMA ani FDA). • w ChT ogólnoustrojowej należy rozważyć 	<p>trastuzumab deruxtecan-nxki (kategoria 2B)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ lenwatynib (kategoria 2B) dla pacjentów z rakiem gruczołowo-torbielowatym ○ aksytytib (kategoria 2b) ○ sorafenib (kategoria 2B) ○ pembrolizumab (dla guzów z dużym obciążeniem mutacjami) ○ dabrafenib/trametytib ○ selperkatynib

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		paklitaksel z karboplatiną (III, B) <u>Rak wydzielniczy:</u> <ul style="list-style-type: none"> u chorych na raka wydzielniczego z fuzją genu NTRK zaleca się leczenie inhibitorem TRK (entrektynibem lub larotrektynibem) (III, A; ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) v1.1 wyn k: 3; ESCAT punktacja: I-C) <u>Inne SGC:</u> <ul style="list-style-type: none"> Rozważyć ChT paliatywną opartą na platynie (III, B). 	
Czerniak	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2022</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z mnogimi nieresekcyjnymi czerniakami skóry należy zastosować metody leczenia miejscowego (metody ablacyjne, radioterapia, krioterapia), immunoterapię do guzową (talimogen laherparepwek – T-VEC, PV-10 lub interleukina-2) lub miejscową (imikwimod niezarejestrowany w tym wskazaniu) i elektrochemioterapię (II, 2A) lub leczenie systemowe w przypadku rozległych, mnogich zmian zlokalizowanych na kończynie preferowaną metodą jest izolowana chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (HILP, hyperthermic isolated limb perfusion) najczęściej z melfalanem <p><u>Leczenie 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 w systemowym leczeniu u chorych z obecnością mutacji BRAF V600 stosuje się inhibitor BRAF (w skojarzeniu z inhibitorem MEK) oraz, niezależnie od statusu mutacji BRAF, immunoterapię przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) lub anty-CTLA-4 (ipilimumab) w monoterapii lub w skojarzeniu (niwolumab z ipilimumabem) (I, 1) optymalna sekwencja leczenia (zwłaszcza w przypadku obecności mutacji BRAF) nie została określona zastosowanie terapii skojarzonej inhibitorami 	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2019</p> <p><u>Leczenie w nieoperacyjnym stadium III/IV</u> Na każdym etapie leczenia powinno się rozważać kwalifikacje pacjentów do badań klinicznych.</p> <p><u>I linia leczenia u pacjentów z nieresekcyjnym czerniakiem w stadium III i IV z mutacją BRAF (typ dz ki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeciwciała anty-PD1 (niwolumab, pembrolizumab), standardem leczenia dla wszystkich pacjentów niezależnie od mutacji BRAF (I, A) przeciwciała anty-PD1 (niwolumab) z przeciwciałami CTLA-4 (ipilimumab) (I, A) U chorych z mutacją BRAF (II, B) inhibitory BRAF V600 (wemurafen b, dabrafenib, enkorafenib) w skojarzeniu z inhibitorami MEK (kobimetynib, trametynib, binimetynib) T-VEC w stadium nieresekcyjnym IIIB/C, IVM1a (I, B) kolejnym etapem są badania kliniczne i ponowna immunoterapia (IO) za pomocą ipilimumabu, jeśli nie podawano wcześniej, niwolumab lub pembrolizumab (jeśli kolejna linia leczenia została podana po niepowodzeniu leczeniem IO) (II,B) lub ponowne podanie ipilimumabu/niwolumabu (jeśli nie były podawane) (IV, B) <p><u>Leczenie II linii nieoperacyjnego czerniaka w stadium III/IV z obecnością mutacji BRAF bez IO w I linii leczenia:</u> Leczenie w II linii jest zależne od zastosowanego</p>	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2023</p> <p><u>Czerniak skórny</u> <u>Leczenie w przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniaku (II i kolejna linia leczenia):</u> Terapia systemowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapia przeciwciałami anty-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab) niwolumab/ipilimumab niwolumab i relatimab pembrolizumab/ niskie dawki ipilimumabu – progresja nowotworów po uprzednim leczeniu przeciwciałami anty-PD-1 kombinowana terapia celowana w przypadku obecności mutacji genu BRAF V600 (dabrafenib/trametynib, wemurafenib/kobimetynib lub enkorafen b/binimetynib) inne zalecane schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ipilimumab wysokie dawki IL-2 <p><u>W szczególnych przypadkach należy rozważyć zastosowanie następujących schematów leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> aktywna mutacja <i>KIT</i>: inhibitory <i>KIT</i> (imatynib, dasatynib, nilotynib, ripretynib) fuzje <i>ROS1</i>: crizotynib, entrektynib fuzje NTRK: larotrektyn b, entrektynib fuzje BRAF I mutacje nie-V600: trametynib

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<p>BRAF i MEK wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi (około 70%) i szybkim ustąpieniem objawów choroby, z kolei leczenie przeciwciałami anty-PD-1 przynosi mniejszy odsetek odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe i utrzymują się również po zakończeniu terapii.</p> <p><u>Stadium uogólnienia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> po kwalifikacji chorego do leczenia chirurgicznego lub systemowego w IV stopniu zaawansowania dokonuje się oceny zaawansowania choroby w oparciu o badania obrazowe lub badania PET-TK, MR mózgu z kontrastem przy zmianach wtórnych w skórze, tkankach miękkich, pozaregionalnych węzłach chłonnych zawsze rozważa się możliwość wycięcia (podobne postępowanie również przy izolowanych przerzutach do narządów mięszzowych) (I,1) przy zmianach niemożliwych do wycięcia postępowanie uzależnione jest od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym – leczenie neurochirurgiczne i/ lub napromieniowanie ośrodkowego układu nerwowego (stereotaktycznego lub radiochirurgii) RT w leczeniu paliatywnym u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (owrzodzenia, ból) i kościach (ból) immunoterapia nieswoista za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 (ipilimumab) (I, A), anty-PD1 (niwolumab lub pembrolizumab) (I, A), terapia inh bitorem LAG-3 (relatlimab) w skojarzeniu z niwolumabem (II, 2A), ma na celu hamowanie ogólnoustrojowych mechanizmów immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) udział w prospektywnych badaniach klinicznych dakarbazylna – lek cytostatyk, jedyny zarejestrowany w uogólnionym czerniaku, ograniczona skuteczność (podawanie przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m²) 	<p>leczenia w I linii.</p> <ul style="list-style-type: none"> przeciwciała anty-PD1 (I, A) przeciwciała anty-PD1 w skojarzeniu z przeciwciałami anty-CTLA-4 (I, A) talimogenu laheroareowek (T-VEC) (I, B) inhibitor BRAF lub inh bitor MEK (I, A) w kolejnym etapie udział w badaniu klinicznym lub ponowne podanie IO (ipilimumab jeśli nie był podawany wcześniej, niwolumab lub pembrolizumab, jeśli kolejna linia leczenia została podana po niepowodzeniu leczeniem IO) (II,B) lub ponowne podanie ipilimumabu/niwolumabu (jeśli nie były podawane) (IV, B) u niektórych pacjentów można rozważyć leczenie po progresji choroby (IV, C) <p><u>Leczenie II linii nieoperacyjnego czerniaka w stadium III/IV z obecnością mutacji BRAF po leczeniu IO w I linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitor BRAF lub inh bitor MEK (I, A) przeciwciała anty-PD1 (I, A) przeciwciała anty-PD1 w skojarzeniu z przeciwciałami anty-CTLA-4 (I, A) talimogenu laheroareowek (T-VEC) (I, B) w kolejnym etapie udział w badaniu klinicznym lub podanie inh bitora kinazy tyrozynowej (TKI) <p><u>Leczenie nieoperacyjnego czerniaka w stadium III/IV z obecnością mutacji NRAS (I, B):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeciwciała anty-PD1 (I, A) przeciwciała anty-PD1 w skojarzeniu z przeciwciałami anty-CTLA-4 (I, A) talimogenu laheroareowek (T-VEC) (I, B) inhibitor MEK w kolejnych etapach badania kliniczne i ponowna IO ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem – leczenie przerzutów do mózgu (III, A) napromienianie stereotaktyczne (B), leczenie ogólne (B), usunięcie neurochirurgiczne (C) w pojedynczych przerzutach do OUN 	<ul style="list-style-type: none"> guzy z mutacją NRAS (w przypadku progresji po terapii ICI): binimetyn bt (kategoria 2B) terapia skojarzona: <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab/lenwatyn bu ipilimumab/śródogniskowy T-VEC (kategoria 2B) kombinacja BRAF/MEK + PD(L)-1 ICI: dabrafenib/trametinib + pembrolizumab lub vemurafenib/cobimetinib + atezolizumab) terapia lekami cytotoksycznymi najlepsza terapia wspomagająca (BSC) <p><u>Leczenie pacjentów z postępowaniem choroby w leczeniu systemowym z obecną mutacją BRAF V600:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z postępującą chorobą leczeni terapią immunologiczną (jeśli jeszcze nie otrzymali): <ul style="list-style-type: none"> terapia skojarzona z inhibitorem BRAF/MEK immunoterapia: skojarzona (anty-PD1/ipilimumab, terapia T-VEC/ipilimumab), monoterapia ipilimumabem, pembrolizumab/lenwatyn b udział w badaniach klinicznych pacjenci, u których progresja nastąpiła po zastosowaniu inhibitora BRAF/MEK <ul style="list-style-type: none"> immunoterapia: skojarzona (anty-PD-1/ipilimumab, terapia T-VEC/ipilimumab, pembrolizumab/lenwatynib), monoterapii (anty-PD-1, T-VEC) udział w badaniach klinicznych Niektórzy pacjenci, u których wcześniej wykazano korzyści kliniczne inhibicji BRAF/MEK mogą odnieść korzyści z ponownego podania inhibitorów BRAF/MEK po zastosowaniu innych terapii. Optymalny odstęp czasu między a ponownym podaniem inh bitora BRAF/MEK w celu uzyskania dalszych korzyści klinicznych nie został określony U pacjentów, u których nastąpiła progresja po leczeniu skojarzonymi inhibitorami BRAF/MEK lub terapii anty-PD-1 i ipilimumab (w

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie ukierunkowane molekularnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ inh bitor BRAF (wemurafen b (I, A), dabrafenib (I,1A), trametynibu (I, 2B) ○ kombinacja inhibitorów BRAF i MEK: dabrafenibu z trametynibem, wemurafenibu z kobimetynibem lub enkorafenibu z binimetynibem (I,1) ○ nową opcję stanowi powrót do terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK po wcześniejszym ich odstawieniu z powodu progresji ○ Inhibitory <i>KIT</i> – w rzadkich przypadkach, nie objęte refundacją w tym wskazaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • terapia ogólnoustrojowa (A), usunięcie chirurgiczne (C), napromienianie stereotaktyczne (C) w pojedynczych przerzutach do płuc, nerek i innych • terapia ogólnoustrojowa w przypadku licznych przerzutów (A) • radioterapia (B), modulatory obrotu kostnego (ang. bone-modifying agents) (C) w przypadku bolesnych przerzutów do kości <p>Kolejne linie leczenia nie są oparte na dowodach naukowych.</p> <p>Alternatywą są badania kliniczne, immunoterapia, ChT z DTIC lub temozolomidem lub innymi lekami w leczeniu paliatywnym lub jako terapia pomostowa (II,C).</p>	<p>skojarzeniu z anty-PD-1 lub podawaną sekwencyjnie) należy rozważyć następujące opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ udział w badaniach klinicznych ○ monoterapię T-VEC ○ wysokie dawki dożyłne IL-2 ○ chemioterapię cytotoksyczną ○ najlepszą terapię wspomagającą (BSC) <p><u>Leczenie pacjentów z postępem choroby w leczeniu systemowym z obecną mutacją BRAF V600:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów z progresją po monoterapii anty-PD-1 należy rozważyć następujące opcje (jeśli nie zostały jeszcze zastosowane): <ul style="list-style-type: none"> ○ skojarzona terapia immunologiczna, opcje obejmują: badania kliniczne, anty-PD-1/ipilimumab (preferowane), terapia T-VEC/ipilimumab ○ monoterapia ipilimumab ○ pembrolizumab/lenwatynib po progresji po leczeniu anty-PD-1/PD-L1 • pacjenci z progresją po leczeniu anty-PD-1 i ipilimumabem: <ul style="list-style-type: none"> ○ badania kliniczne ○ T-VEC ○ wysokie dawki dożyłne IL-2 ○ chemioterapia cytotoksyczna ○ najlepsza terapia wspomagająca (BSC) <p><u>Czerniak błony naczyniowej oka</u></p> <p><u>Rekomendowane leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym • Tebentafusp-tebn w podtypie HLA-A*02:01-dodatnim (kategoria 1) • Immunoterapia: nivolumab/ipilimumab, monoterapia anti-PD-1 (pembrolizumabem, nivolumabem) <p><u>W szczególnych przypadkach należy rozważyć zastosowanie następujących schematów leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • immunoterapia ipilimumabem

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
			<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia cytotoksyczna: dekarbazyna, temozolomid, paklitaksel, paklitaksel związany z a buminą, karboplatyna/paklitaksel terapia ukierunkowana: trametytib
Nowotwór jelita grubego	<p>WYTYCZNE 2015</p> <p>Zasadniczą rolę odgrywa leczenie chirurgiczne, dotyczy to również chorych z obecnością przerzutów odległych, istotna jest chemioterapia zarówno uzupełniająca, jak i w postępowaniu paliatywnym.</p> <p><u>Leczenie III linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab w monoterapii (pierwsze podanie 400 mg/m² wlew i.v. przez 2 h, a następnie 250 mg/m² wlew i.v. przez 1 h co 7 dni) – poprawa parametrów dotyczących przeżycia u chorych leczonych wcześniej fluoropirimidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną w porównaniu z leczeniem objawowym oraz poprawa jakości życia • panitumumab (6 mg/kg wlew i.v. przez 1 h co 14 dni) • przed rozpoczęciem leczenia cetuksymabem lub panitumumabem należy wykazać obecność EGFR oraz prawidłowość genów RAS • monoterapia regorafen bem (160 mg p.o. 1 × dz., dzień 1.–21. co 28 dni) ryzyko działań niepożądanych u znacznej części chorych, niewiele kie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego 	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p><u>Leczenie III linii i późniejsze:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ponowne wprowadzenie początkowej terapii indukcyjnej można rozważyć po terapii drugiej linii, o ile u pacjenta nie doszło do progresji podczas kursu indukcyjnego pierwszej linii ChT (III, B) • regorafenib jest zalecany u pacjentów leczonych wcześniej fluoropirimidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem i lekami biologicznymi, jeśli są dostępne, lub we wcześniejszych liniach leczenia po niepowodzeniu schematu z oksaliplatyną i irynotekaniem, w zależności od lokalnych zatwierdzeń (I, A, punktacja ESMO-MCBS v1.1: 1] • triflurydyna-tipiracyl jest zalecana u pacjentów leczonych wcześniej fluoropirimidynami, oksaliplatyną, irinotekaniem i lekami biologicznymi, jeśli są dostępne, lub we wcześniejszych liniach leczenia po niepowodzeniu leczenia oksaliplatyną i irynotekaniem, w zależności od lokalnych zatwierdzeń (I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3) • dla pacjentów z mutacją BRAF V600E, wcześniej leczonych mCRC, enkorafen b-cetuksymab jest zalecany jako najlepsza opcja w trzeciej linii leczenia (I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT:I-A) • u pacjentów z RAS-wt i BRAF-wt nieleczonych wcześniej przeciwciałami przeciwko EGFR zaleca się stosowanie cetuksymabu i panitumumabu w monoterapii (I, A; panitumumab ESMO-MCBS v1.1: 3) • w przypadku pacjentów opornych na irynotekanie zaleca się stosowanie cetuksymabu i irynotekanu zamiast monoterapii cetuksymabem (II, B) • w przypadku, gdy pacjent jest oporny na jedno z innych przeciwciał anty-EGFR, podanie alternatywnego przeciwciała anty-EGFR, nie jest zalecane (I, E). • w przypadku utrzymującego się statusu RAS-wt, u wybranych pacjentów można rozważyć ponowne 	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p><u>Kolejne linie leczenia chorych z zaawansowanym lub przerzutowym stadium nowotworu jelita grubego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bez względu na rodzaj stosowanych we wcześniejszych liniach terapii regorafen b lub leczenie skojarzone triflurydyną/typiracylem ± bewacyzumab lub najlepsza terapia wspomagająca (BSC) są opcjami terapeutycznymi dla pacjentów, którzy wykorzystali wszystkie dostępne schematy leczenia (w tym m.in.: FOLFIRI, FOLFOX, CAPEOX, w skojarzeniu bądź bez, irynotekanie, bewacyzumab, ziv-afl bercept, ramucirumab, cetuksymab, pantytumab, encorafenib, fam, transtuzumab, transtuzumab, pertuzumab, lapatynib, tukatynib, regorafenib, tipiracyl, derukstekan-nxki, triflurydyna, tipiracyl, panitumumab) • Panel wskazał larotrektytib i entrektytib jako opcje w kolejnych liniach leczenia ogólnoustrojowego dla chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego z obecnością fuzji genu NTRK, biorąc pod uwagę, że leki te nie będą odpowiednie dla większości pacjentów, mając na względzie rzadkość występowania fuzji genu NTRK w populacji pacjentów z rakiem jelita grubego. <p>Brak jest wytycznych odnoszących się odrębnie do raka jelita ślepego.</p>

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		<p>podanie przeciwciał anti-EGFR (III, C)</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów HER2-dodatnich z mCRC opcjonalnie zaleca się leczenie podwójną blokadą HER2, szczególnie w przypadku guzów o statusie RAS-wt (III, C; ESCAT: II-B) • w rzadkich przypadkach wykrycia fuzji NTRK za pomocą IHC i/lub kompleksowej analizy genomowej, zaleca się leczenie larotrektytibem lub entrektytibem (III, A) • kombinacje fluoropirymidyn, FU, kapecytabiny, oksaliplatyny stanowią podstawę w leczeniu uzupełniającym III stadium raka jelita grubego (I, A; ESMO-MCBS v.1.1 score: B) • leczenie adiuwantowe oparte na oksaliplatynie w III stadium raka jelita grubego z uwzględnieniem charakterystyki pacjenta i chorób współistniejących: <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 miesiące CAPOX (kapecytabina + oksaliplatyna) (choroba T1-3 N1) (II, A) ○ 6 miesięcy CAPOX choroba T4 lub N2) (I, A) ○ 6 miesięcy FOLFOX (leukoworyna + fluorouracyl + oksaliplatyna) (choroba T4 lub N2) (I,A) (FOLFOX ma wyższe ryzyko neutropenii) • strategię leczenia raka okrężnicy III stopnia uwzględniają wysokie (T4 i/lub N2) oraz niskie ryzyko (T1-3N1) (oparte na analizie post hoc) (V). • w przypadku pacjentów nieodpowiadających na leczenie lub nietolerujących oksaliplatyny stosuje się wlew kapecytabiny lub LV5FU2 (leukoworyna/5-fluorouracyl) przez 6 miesięcy. (I,A). <p>Ważne jest, aby jak najszybciej po zabiegu (nie później niż 8 tygodni) rozpocząć adiuwantową chemioterapię (I, A).</p>	
Rak żołądka	<p>Wytyczne 2015</p> <p><u>Leczenie okołoperacyjne oraz paliatywne raka żołądka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl; • epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl; • epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina; 	<p>WYTYCZNE 2022</p> <p><u>Leczenie II linii i późniejsze:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ramucyrumab-paklitaksel jest zalecany w leczeniu drugiego rzutu raka żołądka (I, A; ESMO-MCBS v1.1: 2). Monoterapia ramucyrumabem stanowi dodatkową opcję terapeutyczną (I, B; ESMO-MCBS v1.1: 1) 	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p><u>Leczenie systemowe II linii leczenia w nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym stadium choroby (gdym leczenie miejscowe nie jest wskazane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie preferowane:

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<ul style="list-style-type: none"> epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina; irynotekan, leukoworyna (folinian wapnia), 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; schematy chemioterapii o największej skuteczności obejmują pochodne platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) stosowane w skojarzeniu z fluoropirymidyną oraz epirubicyną; terapia alternatywna obejmuje różne połączenia leków: docetakseul, fluorouracylu, cisplatyny, kapecytabiny, oksaliplatyny, irynotekanu, leukoworyny, tanstuzumabu, fluoropirymidyny, 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, irynotekanem i ramucyrumabem lub terapię skojarzoną ramucyrumabem i paklitakselem oraz irynotekanem i paklitakselem brak standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotów, leczenie nawrotów jest mało skuteczne i wskazania są indywidualizowane. 	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku dostępności ramucyrumabu zaleca się monoterapię paklitakselem, docetakselem lub irinotekanem (I, A) lub schemat FOLFIRI (II, B) w HER2-dodatnim zaawansowanym raku żołądka po terapii pierwszego rzutu nie zaleca się leczenia trastuzumabem (I, D), ale można rozważyć zastosowanie trastuzumabu z derukstekanem (II, B; ESMO-MCBS v1.1: 4; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA) u pacjentów z rakiem żołądka MSI-H/dMMR zaleca się pembrolizumab (II, A; ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT: I-B) w przypadku pacjentów wcześniej leczonych dwiema liniami terapii, zaleca się stosowanie triflurydynę-tipiracyl (I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3) alternatywne metody leczenia obejmują taksan lub irynotekan (II, B) gastrektomia nie jest zalecana w przypadku przerzutowego raka żołądka, wyjątek stanowi konieczność złagodzenia objawów (I, D) opieka nad pacjentami z rakiem żołądka powinna obejmować wczesne skierowanie do opieki paliatywnej i wsparcie żywieniowe (I, A) 	<ul style="list-style-type: none"> ramucirumab i paklitaksel (kategoria 1) fam-trastuzumab deruksekan-nxki w leczeniu gruczolakoraka z nadekspresją HER2 docetaksel (kategoria 1) paklitaksel (kategoria 1) irinotekan (kategoria 1) fluorouracyl i irynotekan triflurydyna i tipiracyl dla III i dalszej linii leczenia (kategoria 1) inne zalecane schematy leczenia <ul style="list-style-type: none"> ramucirumab (kategoria 1) irynotekan i cisplatyna fluorouracyl i irynotekan+remucirumab irynotekan i ramucirumab docetaksel i irynotekan (kategoria 2b) leukoworyna jest wskazana do stosowania z niektórymi schematami leczenia opartymi na fluorouracylu. W zależności od dostępności, schematy te mogą być stosowane z leukoworyną lub bez niej leczenie przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> entrektytib lub larotrektytib w przypadku guzów z dodatnią fuzją genu NTRK pembrolizuma w przypadku guzów MSI-H lub dMMR oraz w przypadku guzów z wysokim TMB (≥10 mutacji/megabaza)53 dostarlimab-gxly dla guzów MSI-H lub dMMR54 dabrafenib i trametyn b w przypadku guzów z mutacją BRAF V600Eselperkatybib w przypadku guzów z dodatnią fuzją genu RET56
Nowotwór przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego	<p>WYTYCZNE 2015</p> <p><u>Leczenie raka gruczolowego przełyku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu stosuje się te same schematy chemioterapii jak w leczeniu raka żołądka 	<p>WYTYCZNE 2022</p> <p><u>Leczenie II linii i późniejsze:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niwolumab jest zalecany w przypadku raka płaskonabłonkowego przełyku uprzednio leczonego platyną w połączeniu z fluoropirymidyną 	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p><u>Rak gruczolowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ramucirumab i paklitaksel (kategoria 1 dla

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<ul style="list-style-type: none"> najwyższą skuteczność mają programy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną ± antracykliną lub taksoidem w przypadku pacjentów z rakiem gruczołowym połączenia przelykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2, opcją leczenia pierwszej linii jest trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i FU lub kapecytabiną w leczeniu drugiej linii u chorych pozostających w dobrym stopniu sprawności, należy rozważyć wykorzystanie taksoidu lub irynotekanu <p><u>Leczenie raka płaskonabłonkowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie stosuje się terapii anty -HER2 zaleca się leczenie schematami stosowanymi w leczeniu raka gruczołowego przelyku – najczęściej cisplatyna w połączeniu z FU skuteczność CTH w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych jest mniejsza niż w przypadku gruczolakoraków 	<p>(I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3])</p> <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab może być opcją dla pacjentów wcześniej leczonych, którzy nie otrzymali leczenia pierwszego rzutu ICI i dla których wskaźnik CPS dla PD-L1 jest ≥ 10 (I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA) u pacjentów leczonych wcześniej platyno-fluoropirymidyną i/lub niwolumabem lub pembrolizumabem można rozważyć podanie taksanu lub irynotekanu [II, B]. opieka nad pacjentami z zaawansowanym rakiem przelyku powinna obejmować wczesne skierowanie do opieki paliatywnej i wsparcie żywieniowe [I, A]. 	<p>EGJ, kategoria 2A nowotworu przelyku)</p> <ul style="list-style-type: none"> fam-trastuzumab deruksekan-nxki w leczeniu gruczolakoraka z nadekspresją HER2 docetaksel (kategoria 1) paklitaksel (kategoria 1) irinotekan (kategoria 1) fluorouracyl i irynotekan triflurydyna i tipiracyl dla III i dalszej linii leczenia (kategoria 1) <ul style="list-style-type: none"> inne zalecane schematy leczenia <ul style="list-style-type: none"> ramucirumab paklitaksel (kategoria 1 dla EGJ, kategoria 2A nowotworu przelyku) irynotekan i cisplatyna fluorouracyl i irynotekan+remucirumab irynotekan i ramucirumab docetaksel i irynotekan (kategoria 2b) leukoworyna jest wskazana do stosowania z niektórymi schematami leczenia opartymi na fluorouracylu. W zależności od dostępności, schematy te mogą być stosowane z leukoworyną lub bez niej leczenie przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> entrektynib lub larotrektynib w przypadku guzów z dodatnią fuzją genu NTRK pembrolizumab w przypadku guzów MSI-H lub dMMR oraz w przypadku guzów z wysokim TMB (≥ 10 mutacji/megabaza) dostarlimab-gxly dla guzów MSI-H lub dMMR54 dabrafenib i trametyn b w przypadku guzów z mutacją BRAF V600E selperkatynib w przypadku guzów z dodatnią fuzją genu RET <p><u>Leczenie raka płaskonabłonkowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie preferowane: <ul style="list-style-type: none"> nivolumab (kategoria 1) pembrolizumab dla guzów z poziomem

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
			<p>ekspresji PD-L1 według CPS ≥ 10 (kategoria 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ docetaksel (kategoria 1) ○ paklitaksel (kategoria 1) ○ irinotekan (kategoria 1) ○ fluorouracyl i irynotekan <ul style="list-style-type: none"> • inne zalecane schematy leczenia <ul style="list-style-type: none"> ○ irynotekan i cisplatyna ○ docetaksel i irynotekan (kategoria 2b) ○ leukoworyna jest wskazana do stosowania z niektórymi schematami leczenia opartymi na fluorouracylu. W zależności od dostępności, schematy te mogą być stosowane z leukoworyną lub bez niej • leczenie przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ○ entrektynib lub larotrektynib w przypadku guzów z dodatnią fuzją genu NTRK ○ pembrolizumab w przypadku guzów MSI-H lub dMMR oraz w przypadku guzów z wysokim TMB (≥ 10 mutacji/megabaza) ○ dostarlimab-gxly dla guzów MSI-H lub dMMR ○ dabrafenib i trametyn b w przypadku guzów z mutacją BRAF V600E ○ selperkatynib w przypadku guzów z dodatnią fuzją genu RET
Rak trzustki	<p>WYTYCZNE 2015</p> <p><u>Leczenie raka trzustki w stadium zaawansowania miejscowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór metody zależy od stanu sprawności, obecności objawów, potencjalnej resekcyjności guza po skutecznym leczeniu przedoperacyjnym. • wśród możliwości leczenia wyróżnia się <ul style="list-style-type: none"> ○ paliatywną CTH, ○ indukcyjną CTH z następową CRTH, ○ indukcyjną CRTH ○ leczenie wyłącznie objawowe 	<p>WYTYCZNE 2015</p> <p><u>Leczenie raka trzustki w stadium nieresekcyjnym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział pacjentów w badaniach klinicznych, jeśli tylko jest to możliwe • u pacjentów, którzy nie zostali włączeni do badań stosuje się chemioterapię (gemcytabina lub FOLFIRINOX), a w kolejnym etapie radioterapię i zabieg chirurgiczny (IV, B) <p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego nowotworu trzustki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat mFOLFIRINOX powinien być pierwszą uzupełniającą opcją terapeutyczną po resekcji 	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p><u>Leczenie II linii w przypadku progresji choroby – pacjenci z dobrym stanem sprawności (PS = 0-1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku guzów z dodatnią fuzją genu NTRK: entrektynib lub larotrektyn b ○ pembrolizumab w przypadku guzów MSI-H lub dMMR oraz w przypadku guzów z wysokim TMB (≥ 10 mutacji/megabaza) • leczenie alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku guzów z mutacją BRAF

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<ul style="list-style-type: none"> endoskopowe protezowanie zwężeń dwunastnicy lub przewodu żółciowego można zastosować u pacjentów niekwalifikujących się do operacji w celu złagodzenia objawów choroby i poprawy jakości życia <p><u>Leczenie paliatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CTH – podstawowa metoda (wcześniej monoterapia GCB – gemcytabiną) CTH w skojarzeniu z fluoropirymidyną z oksaliplatyną (np. FOLFOX) CTH w schemacie wielolekowym FOLFIRINOX – u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej (PS 0 lub 1) (potrojenie odsetka odpowiedzi obiektywnej, wydłużenie czasu wolnego od progresji, znaczące wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z monoterapią GCB, jednak znaczne ryzyko działań niepożądanych: neutropenii, powikłania żołądkowo-jelitowych, zespołu zmęczenia) rutynowe stosowanie FOLFIRINOXU w pierwszej linii CTH ogranicza jego toksyczność skojarzenie GCB z nab-paklitakselem (wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i czasu całkowitego przeżycia wobec monoterapii GCB, jednak istotnie większa częstość neutropenii, a także polineuropatii i zespołu zmęczenia) brak dowodów na to, by chemioterapia II linii wpływała na wydłużenie czasu przeżycia – nie jest to leczenie standardowe u części chorych leczonych wcześniej GCB można rozważyć skojarzenie FU z oksaliplatyną, a u chorych leczonych FOLFIRINOX można podjąć próbę CTH GCB u części chorych korzyść może przynieść paliatywna RT w każdym przypadku kluczowe jest bardzo staranne leczenie objawowe 	<p>raka trzustki u pacjentów w dobrym stanie sprawności (ze względu na rokowanie oraz profil toksyczności) (I, A)</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów starszych > 70 lat o niskim stanie sprawności (ECOG=2) i przeciwwskazaniami do stosowania leków zawartych w FOLFIRINOX można zastosować gemcytabinę /kapecytabinę (I, B) gemcytabina w monoterapii jedynie u słabych pacjentów (<i>ang. frail patients</i>) w tej grupie pacjentów zaobserwowano niewieki wpływ chemioradioterapii (I, A), dalszych badań wymaga połączenie CHT z radioterapią, gemcytabiną i kapecytabiną nie rekomenduje się leczenia chemioradioterapią innego niż skojarzenie kapecytabiny i radioterapii (IV, C) <p><u>Leczenie w stadium zaawansowanym lub z przerzutami</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów w stanie sprawności 3-4, znacznymi powikłaniami i krótkim oczekiwanym czasem przeżycia należy rozważyć leczenie objawowe lub monoterapię gemcytabiną u pacjentów ze stanem sprawności 2 wg skali ECOG (duże obciążenie nowotworem) można rozważyć gemcytabinę i nab-paklitaksel (II, B) u pacjentów ze stanem sprawności 2 i/lub poziomem bilirubiny wyższym niż 1,5 x ULN, można rozważyć monoterapię gemcytabiną (I, A) jeśli stan sprawności pacjenta wynosi 0 lub 1, a poziom bilirubiny jest poniżej 1,5 x ULN rozważyć można leczenie schematem FOLFIRINOX lub skojarzeniem gemcytabiny i nab-paklitakselu (I, A) 	<p>V600E: dabrafenib i trametynib</p> <ul style="list-style-type: none"> dostarlimab-gxly dla guzów MSI-H lub dMMR54 seliperkatynib w przypadku guzów z dodatnią fuzją genu RET niwolumab i ipilimumab w przypadku guzów z wysokim TMB-H (≥10 mutacji/megabaza) (kategoria 2B) w przypadku wcześniejszej terapii opartej na gemcytabinie: leczenie skojarzone FU, leukoworyną i liposomalnym irynotekaniem (kategoria 1 dla raka przerzutowego), kapacytybina, CapeOX, kontynuacja infuzji FU, FOLFIRI, FOLFIRINOX, FOLFOX, OFF; w przypadku wcześniejszej terapii opartej na fluoropirymidynie: leczenie skojarzone FU, leukoworyną i liposomalnym irynotekaniem (jeśli wcześniej nie był podawany), gemcytabina w monoterapii i skojarzeniu z paklitakselem związanym z albuminami, cysplatyną (tylko w przypadku mutacji BRCA1/2 lub PALB2), erlotynibem lub paklitakselem związanym z albuminami i cisplatyną (kategoria 2B) <p>• leczenie przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku guzów z dodatnią mutacją KRAS G12C: adagrasib, sotorasil chemoradioterapia <p><u>Leczenie II linii w przypadku progresji choroby – pacjenci z umiarkowanym stanem sprawności (PS = 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku wcześniejszej terapii opartej na gemcytabinie: leczenie skojarzone FU, leukoworyną i liposomalnym irynotekaniem (kategoria 1 dla raka przerzutowego) w przypadku wcześniejszej terapii opartej o fluoropirymidynę: leczenie skojarzone FU, leukoworyną i liposomalnym irynotekaniem (kategoria 1 dla raka

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
			<p>przerzutowego),</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku guzów z dodatkową mutacją KRAS G12C: adagrasib, sotorasil ○ dostarlimab-gxly dla guzów MSI-H lub dMMR ○ chemoradioterapia <p><u>Leczenie II linii w przypadku progresji choroby – pacjenci z dobrym stanem sprawności (PS = 3-4):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku guzów z dodatkową fuzją genu NTRK: entrektytib lub larotrektytib ○ pembrolizuma w przypadku guzów MSI-H lub dMMR oraz w przypadku guzów z wysokim TMB (≥10 mutacji/megabaza) ○ dostarlimab-gxly dla guzów MSI-H lub dMMR • leczenie alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> ○ kapecytabina (kategoria 2B) ○ kontynuacja infuzji FU ○ gemcytabina • leczenie przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku guzów z dodatkową mutacją KRAS G12C: adagrasib, sotorasil ○ dabrafenib i trametytib w przypadku guzów z mutacją BRAF V600E
Nowotwór dróg żółciowych	<p>WYTYCZNE 2015</p> <p>Standardem postępowania w leczeniu jest podanie skojarzone gemcytabiny i cisplatyny. Alternatywne leczenie polega na monoterapii gemcytabiną lub terapii gemcytabiną w połączeniu z FU.</p>	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p><u>Leczenie II linii i późniejsze:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX (I, A; ESMO-MCBS v1.1: 1; brak określonego wskazania w BTC) • iwosidenib jest zalecany w leczeniu pacjentów z mutacjami IDH1, (I, A; ESMO-MCBS v1.1 wynik: 2; ESCAT: I-A; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA) • inhibitory FGFR u pacjentów z dodatkową fuzją genów FGFR2 (III, A; ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT: I-B) 	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p><u>Leczenie II linii w przypadku progresji choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie preferowane: FOLFOX • leczenie alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> ○ FOLFIRI (kategoria 2B) ○ regorafenib (kategoria 2B) ○ irynotekan w formie liposomalnej, FU i leukoworyna (kategoria 2B) ○ gemcytabina i cisplatyna (kategoria 1) ○ FOLFOX

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab u pacjentów z MSI-H/ dMMR (III, A; ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT: I-C) • dabrafen b-trametytib u pacjentów z mutacją BRAFV600E (III, A; ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT: I-B; FDA zatwierdzony, niezatwierdzony przez EMA) • u pacjentów z mutacjami BRCA1/2 lub PALB2, u których uzyskano odpowiedź na terapię opartą na platynie, można rozważyć leczenie inhibitorami PARP (V, B; ESCAT: III-A) • inhibitory NTRK są zalecane u pacjentów z fuzjami NTRK, u których doszło do progresji lub którzy nie tolerują wcześniejszego leczenia (III, A; ESCAT: I-C) • terapie ukierunkowane na HER2 można rozważyć u pacjentów z odpowiednimi zmianami genetycznymi (III, A; ESCAT: I-C) <p><u>BSC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • drenaż dróg żółciowych u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych (częste zjawisko w BTC) • gdy endoskopowe stentowanie nie jest możliwe, zaleca się przezskórny przezwątrobowy drenaż dróg żółciowych • u pacjentów, u których oczekiwana długość życia przekracza 3 miesiące, stosuje się protezę metalową, niektórzy pacjenci mogą wymagać wielokrotnego stentowania. Pacjenci powinni mieć pełny dostęp do opieki paliatywnej w tym terapii bólu 	<ul style="list-style-type: none"> ○ kapacetybina i oksaliplatyna ○ gemcytabina i paklitaksel związany z albuminami ○ gemcytabina i kapecytabina ○ gemcytabina i oksaliplatyna ○ gemcytabina, cisplatyna i paklitaksel związany z albuminami (kategoria 2B) ○ monoterapia FU i gemcytabiną <ul style="list-style-type: none"> • leczenie przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ○ niwolumab (kategoria 2B) ○ lenwatynib i pembrolizumab (kategoria 2B) ○ w przypadku guzów z dodatnią fuzją genu NTRK: entrektytib lub larotrektytib ○ w przypadku guzów MSI-H lub dMMR: pembrolizumab, dostarlimab-gxly (kategoria 2B) ○ w przypadku guzów TMB-H: niwolumab i ipilimumab, pembrolizumab ○ w przypadku guzów z mutacją BRAF V600E: dabrafenib i trametytib ○ w przypadku raka dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją genu FGFR2: futibatinib, pemigatin b ○ w przypadku raka dróg żółciowych z mutacją genu IDH1: ivosidenib (kategoria 1) ○ w przypadku guzów HER2 pozytywnych: trastuzumab w połączeniu z pertuzumabem ○ w przypadku guzów z dodatnią fuzją genu RET: selperkatynib, pralsetinib
<p style="text-align: center;">Rak wątrobowokomórkowy</p>	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2015</p> <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 chemioterapia nie jest zalecana ze względu na ograniczoną skuteczność 	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Rak wątrobowokomórkowy (HCC) w stopniu zaawansowanym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ nie wykazano korzyści klinicznych chemioterapii, dlatego nie jest zalecana jako standard leczenia [II, C]; ○ Zajęcie żyły wrotnej, rozprzestrzenianie się 	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2023</p> <p><u>Leczenie II linii w przypadku progresji choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie opcjonalne: <ul style="list-style-type: none"> ○ regorafenib (wynik A w skali Child-Pugh'a) (kategoria 2B) ○ kabozantynib (wynik A w skali Child-Pugh'a) (kategoria 2B)

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<ul style="list-style-type: none"> zalecany jest sorafenib w przypadku niewydolności wątroby zaleca się leczenie objawowe 	<p>pozawątrobowe, zachowana sprawność wątroby, ECOG 0-2</p> <ul style="list-style-type: none"> I linia: <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab + bewacyzumab [I, A], opcjonalnie: sorafen b [I, A], lenwatinib [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/lenwatinibie: sorafen b, lenwatin b, kabozantyn b, 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]. 	<ul style="list-style-type: none"> lenwatinib (wynik A w skali Child-Pugh'a) sorafenib (wynik A lub B w skali Child-Pugh'a) leczenie alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> niwolumab w połączeniu z ipilimumabem (wynik A w skali Child-Pugh'a) pembrolizumab (wynik A w skali Child-Pugh'a) leczenie przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ramucirumab (AFP ≥ 400 ng/ml, wynik A w skali Child-Pugh'a) (kategoria 1) niwolumab (wynik B w skali Child-Pugh'a) w przypadku guzów MSI-H lub dMMR: dostarlimab-gxly (kategoria 2B) w przypadku guzów TMB-H: niwolumab i ipilimumab (kategoria 2B) w przypadku guzów z dodatnią fuzją genu RET: selperkatynib (kategoria 2B)
<p>Guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)</p>	<p>WYTYCZNE 2022</p> <p><u>Schemat leczenia farmakologicznego u chorych na GIST:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> imatynib w dawce 400 mg/d lub 800 mg/d (mutacja KIT rozważyć wcześniejsze zwiększenie dawki do 800 mg) sunitynib 50 mg/d. (dawka wyjściowa; schemat 4/2 tygodnie) postępowanie indywidualizowane (badania kliniczne, sorafen b, regorafen b; leczenie skojarzone; postępowanie zabiegowe) w przypadku zmian niemożliwych do wycięcia, nawrotowych lub przerzutów jest imatynib (I, A) w fazie badań klinicznych: awaprytynib, rypretynib, crenolanib 	<p>ESMO 2022</p> <p>Postępowanie w chorobie zaawansowanej / przerzutowej</p> <ul style="list-style-type: none"> regorafenib w dawce 160 mg dziennie przez 3 z 4 tygodnie jest standardową terapią trzeciej linii u pacjentów z progresją lub brakiem odpowiedzi na imatynib i sunityn b [I, A]; Rypretynib w dawce 150 mg na dobę jest standardowym leczeniem czwartej linii u pacjentów z progresją lub nietolerancją imatynibu, sunityn bu, regorafenibu [I, A]; GIST z rearanżacją NTRK jest wrażliwy na leczenie inhibitorami NTRK (np. larotrektytib, entrektytib) [III, A] Możliwe jest ponowne leczenie imatynibem lub kontynuacja leczenia po wystąpieniu progresji [II, B]. Radioterapię można uznać za leczenie paliatywne dla wybranych chorych [V, B]. 	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p>4. linia leczenia systemowego w nieoperacyjnej, postępującej lub przerzutowej choroby</p> <p><u>Terapia preferowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rypretynib <p><u>Przydatne w pewnych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> awaprytynib kabozatynib ewerolimus + TKI nilotynib palotyni rypretynib w dawce eskalacyjnej sorafen b panatynib

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
<p style="text-align: center;">Mięsak tkanek miękkich innych niż GIST</p>	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2022</p> <p><u>Leczenie w stadium zaawansowanym – brak możliwości resekcji lub uogólnienie nowotworu.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • imatynib – obecnie standard leczenia chorych ze zmianami niemożliwymi do wycięcia, nawrotowymi lub przerzutami (I, A), częściowe remisje (50%) i stabilizacja choroby (36%), przyjmuje się, że leczenie imatynbem należy kontynuować do chwili wystąpienia progresji nowotworu (nawet kilka lat), zaprzestanie może spowodować szybką progresję choroby • przy progresji dawkę imatynibu można zwiększyć z 400 mg do 800 mg na dobę • w przypadku zwiększenia dawki imatynbu do maksymalnej, w celu przezwyciężenia oporności na leczenie imatynibem stosuje się inhibitory kinaz tyrozynowych II linii – sunitynib (rozpoczyna się leczenie od dawki 50 mg w 6-tygodniowym schemacie – 4 tygodnie aktywnego leczenia i 2 tygodnie przerwy) • regorafenib – zarejestrowany jako III linia postępowania (I,A) udowodniono wydłużenie przeżyć wolnych od progresji u chorych opornych na imatyn b i sunitynib. • sorafen b – leczenie poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego w Polsce w przypadku oporności na imatynib i sunitynib (II, A) • w przypadku dalszej progresji należy rozważyć włączenie chorego do badań klinicznych z nowymi lekami (BLU-285, DCC-2618, crenolan b) • leczenie zabiegowe można rozważać w przypadku zmian objawowych lub ograniczonej progresji choroby (termoablacja zmian falami radiowymi, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej) • w niektórych przypadkach należy rozważyć powrót do kontynuacji leczenia imatynibem w dobowej dawce 400 mg (spowolnienie postępu choroby) 	<p style="text-align: center;">ESMO 2021</p> <p><u>Leczenie zaawansowanych/ przerzutowych mięsaków tkanek miękkich kwalifikujących się do resekcji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z pojedynczymi przerzutami standardowym leczeniem jest leczenie chirurgiczne (całkowite wycięcie wszystkich zmian) (IV, B), opcjonalnie chemioterapia (IV, B) • w przypadku izolowanych przerzutów do płuc można też rozważyć inne leczenie miejscowe takie jak stereoablacja lub RT • w przypadku mnogich przerzutów do płuc standardowym leczeniem jest CHT (III, B) • nieresekcyjne choroby płuc i przerzuty pozapłucne są standardowo leczone CHT (I, A) • u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym, nieresekcyjnym mięsakiem stosuje się leczenie paliatywne. Standardowym leczeniem I rzutu jest terapia antracyklinami (doksorubicyna) (I, A) lub doksorubicyną w skojarzeniu z dakarbazyną (IV, B) lub ifosfamidem (I, B) • w naczyniakomięsaku taksany (III, B) lub alternatywnie gemcytabina w połączeniu z docetakselem (V, B) • imatynib jest standardową terapią medyczną u chorych z rzadko występującym włókniakomięsakiem guzowatym skóry (DFSP, ang. dermatof brosarcoma protuberans) (III, A) • inhibitory NTRK larotrektyinib oraz entrektynib (III, A) są standardowym leczeniem u pacjentów z miejscowo zaawansowaną lub przerzutową chorobą z mutacją NTRK <p><u>Kolejne linie leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy otrzymali już CHT, która nie przyniosła rezultatów, mogą być leczeni ifosfamidem • wysoka dawka ifosfamidu w postaci ciągłej fuzji przez 14 dni (14g/m²) może być opcją dla pacjentów, którzy otrzymali już we wcześniejszym leczeniu standardową dawkę (9g/m²) ifosfamidu (IV, C) • trabectedyna w drugiej i dalszych liniach leczenia zaawansowanego STS, wykazała skuteczność w LMS i liposarcoma (I, B), trabectedyna ma również 	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2023</p> <p>2. i kolejne linie leczenia systemowego wykazujące aktywność w podtypach nowotworu tkanek miękkich</p> <p><u>Terapia preferowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pazopan b • eribulin (kategoria 1), zalecany w liposarkomie (kategoria 2A) • trabectedin (kategoria 1), zalecany w liposarkomie (kategoria 2A) <p><u>Inne zalecane leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dekarbazyno • ifosfamid • temozolamid • winorelbina • regorafenib • gemcytabina w monoterapii i w skojarzeniu: z docetakselem, winorelbina, dakarbazyną, pazopan bem (kategoria 2B) <p><u>Przydatne w pewnych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab lub niwolumab ± ipilimumab w przypadku myksofibrosarkoma, UPS, odróżnicowanego tłuszczakomięsaka, naczyniakomięsaka skórnego i nieodróżnicowanych mięsaków lub dla TMB-H niezależnie od podtypu mięsaka tkanek miękkich • pembrolizumab w przypadku nowotworów MSI-H lub dMMR (niezależnie od podtypu mięsaka tkanek miękkich)

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		zastosowanie w połączeniu z RT w różnych typach mięsaków (III, B)	
Mięsak kości	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2022</p> <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 CHT oraz odpowiedzi na leczenie¹¹; • etap II – leczenie ogniska pierwotnego nowotworu (reszekcja i/lub RT) • 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 następnym 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 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 przypadkach mięsaka kościopochodnego, konieczne jest dołączenie uzupełniającej ChT przed i po operacji (niezależnie od lokalizacji) (I, 1), (schematy z doksorubicyną, cisplatyną, ifosfamidem (w 2. linii leczenia) i metotreksatem (I, 1]) w celu poprawy przeżycia wolnego od przerzutów w płucach i przeżycia całkowitych, w leczeniu kolejnych linii stosuje się połączenie ifosfamid z etopozydem lub gemcytabina 	<p style="text-align: center;">ESMO 2021</p> <p><u>Leczenie kostniakomięsaka (OS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kostniakomięsak o niskim potencjale przerzutowym, powinien być leczony wyłącznie chirurgicznie (IV, B) • leczenie kostniakomięsaka resekcyjnego o wysokim stopniu złośliwości polega na multimodalnej CHT i chirurgii (II,A) <ul style="list-style-type: none"> ○ zlokalizowany – wg schematu: neoadjuwantowa CHT, zabieg chirurgiczny, a następnie adjuwantowa CHT (II,A) ○ przerzutowy – wg schematu: resekcja lub zniszczenie zmian przerzutowych, neoadjuwantowa CHT, zabieg chirurgiczny, a następnie adjuwantowa CHT • leczenie kostniakomięsaka nieresekcyjnego, pierwotnego/przerzutowego obejmuje CHT z lub bez RT (III,B) • doksorubicyna, cisplatyna, HD-MTX i ifosfamid wykazują działanie przeciwnowotworowe w kostniakomięsaku (I,A), u pacjentów >40 lat preferowane są schematy oparte o doksorubicynę, cisplatynę i ifosfamid (III,B) • leczenie nawracającego kostniakomięsaka z izolowanymi przerzutami do płuc lub LR to przede wszystkim leczenie chirurgiczne (IV,B) • u pacjentów niekwalifikujących się do operacji oraz u pacjentów z małymi przerzutami do płuc i kości alternatywnym miejscowym leczeniem jest ablacja falami radiowymi i stereotaktyczna RT (IV,B) • II linia CHT w przypadku nawrotu kostniakomięsaka obejmuje ifosfamid lub cyklofosfamid ewentualnie w połączeniu z etopozydem i/lub karboplatyną (III,B), gemcytabiną i docetaksem (IV,C), sorafenibem (III,B), regorafenibem (II,B) <p><u>Leczenie mięsaka Ewinga (ES)</u></p>	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2023</p> <p>2. linia leczenia systemowego w nawrotowej lub odpornej na leczenie lub przerzutowej choroby</p> <p><u>Terapia preferowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ifosfamid (w wysokich dawkach) ± etopozyd • regorafenib • sorafen b <p><u>Inne zalecane leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kabozantynib • cyklofosfamid i topotekan • docetaksel i gemcytabina • gemcytabina • sorafen b + ewerolimus (kategoria 2B) <p><u>Przydatne w pewnych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid i etopozyd • ifosfamid, karboplatyna i etopozyd • metotreksat (w wysokich dawkach) • metotreksat (w wysokich dawkach), etopozyd i ifosfamid • Sm EDTMP w przypadku nawrotu lub choroby odpornej na leczenie poza terapii drugiej linii

¹¹ schemat EURAMOS w kostniakomięsaku i Euro Ewing 2012 w mięsaku Ewinga

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<p>z docetakselem (II, A). Chemioterapia jest stosowana pooperacyjnie w przypadku stwierdzenia ognisk odróżnicowanych o wysokim stopniu złośliwości;</p> <ul style="list-style-type: none"> • mulamylotripeptyd (lek immunostymulujący) w leczeniu uzupełniającym w skojarzeniu z wielolekową CTH (II, C) • u dzieci i młodzieży z mięsakiem Ewinga leczenie obejmuje stosowanie ChT według schematu EWING2012 a w leczeniu ogniska pierwotnego wskazana jest resekcja lub RT. 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) (III, 2A). • u chorych niekwalifikujących się do resekcji postępowaniem przy policzalnych przerzutach do płuc alternatywą może być RT (IV, 2B). Wybór schematu ChT drugiej linii zależy ściśle od leków zastosowanych w ramach pierwotnego leczenia — często wykorzystuje się ifosfamid, etopozyd (w niektórych ośrodkach metoteksat 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). 	<ul style="list-style-type: none"> • schemat VDC/IE z kompresją interwałową jest obecnie preferowaną linią leczenia I rzutu (I,B) • u wybranych pacjentów ze słabą odpowiedzią na VIDE CHT i/lub objętością guza >200 ml, można rozważyć BuMel (I,B) • jeżeli całkowita resekcja guza nie jest możliwa należy zastosować samą RT (IV,A) • uzupełniająca RT (przedoperacyjna lub pooperacyjna) jest wskazana u pacjentów u których nie można wykonać całkowitej resekcji z odpowiednimi marginesami, przy dużej objętości guza lub słabej odpowiedzi histologicznej (IV,B), a także u pacjentów z ES zlokalizowanym w miednicy niezależnie od marginesów chirurgicznych, objętości guza czy odpowiedzi histologicznej (II, B) • u pacjentów z przerzutami schemat CHT jest podobny jak w przypadku choroby bez przerzutów (III, B) • w przypadku nawrotów schematy CHT obejmują środki alkilujące w połączeniu z inhibitorami topoizomerazy, irynotekan z temozolomidem, gemcytabiną i docetakselem, duże dawki ifosfamid lub karboplatyny z etopozydem (III,B) <p><u>Chrzęstniakomięsak (CS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chrzęstniakomięsaki wysokiego stopnia i wszystkie chrzęstniakomięsaki miednicy lub szkieletu osiowego należy poddać resekcji z szerokimi marginesami (IV,B) • RT można rozważyć w sytuacji chrzęstniakomięsaka nieoperacyjnego, niekompletnej operacji w celu złagodzenia objawów (IV,B) • RT w wysokich dawkach jest zalecana u pacjentów z chrzęstniakomięsakiem podstawy czaszki (III,B) • zlokalizowane MCS są zazwyczaj leczone neoadjuwantową/adiuwantową CHT łączącą antracyklinę i środki alkilujące (IV,C) • neoadjuwantową/adiuwantową CHT można również rozważyć w przypadku zlokalizowanego DCS (V,C) <p><u>Chrzęstniak</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie chirurgiczne (IV,B) 	

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		<ul style="list-style-type: none"> leczenie operacyjne R1-R2 i wysokodawkowa RT są leczeniem z wyboru w chrzestniaku podstawy czaszki i struniaku górnego odcinka szyjnego (V,B) wskazaniem do ostatecznej RT są guzy nieoperacyjne (III,B) w przypadku nawrotu leczenie obejmuje operację i /lub RT i/lub terapie systemowe (III,B) <p><u>Guz o brzymiokomórkowy kości (GCTB)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w wybranych przypadkach resekcja en-bloc (IV,A), łyżeczkowanie adiuwantem (lub bez) (IV,C) denosumab – standardowe leczenie w nieresekcyjnym lub przerzutowym GCTB (III,A) <p><u>Niezróżnicowany, wielopostaciowy mięsak kości o wysokim stopniu złośliwości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> schematy leczenia analogiczne do terapii kostniakomięsaka oraz całkowita resekcja en bloc (IV,B) 	
<p>Rak jajnika</p>	<p>WYTYCZNE PTGO 2015</p> <p><u>Leczenie II linii w pierwotnej niewrażliwości na pochodne platyny lub platynoooporność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniach klinicznych; liposomalna doksorubicyna; topotekan; gemcytabina; paklitaksel co 7 dni. <p><u>Leczenie II linii w częściowej wrażliwości na platynę lub wrażliwości na platynę:</u></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 platynooopornych bewacyzumabu, który następnie można podawać w monoterapii do progresji lub istotnej toksyczności.</p>	<p>ESMO 2019</p> <p>Choroba w stadium zaawansowanym</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 karboplatyną 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 karboplatyną i paklitakselem w dawce 60mg/m²; zaleca się rozważenie dodania bewacyzumabu do schematu leczenia karboplatyny + paklitkasełu; zaleca się stosowanie bewacyzumabu z skojarzeniem 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 w skojarzeniu z chemioterapią nie opartą na platynie 	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p>Rak jajnika, rak jajowodu, rak otrzewnej w stadium II-IV</p> <p><u>Preferowane leczenie raka surowiczego o wysokim stopniu złośliwości, raka endometroidalnego (stopień 2/3), raka jasnokomórkowego, miesakoraka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> paklitaksel/karboplatyna paklitaksel/carboplatyna/bewacyzumab, terapia podtrzymująca bewacyzumabem <p><u>Preferowane leczenie raka śluzowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FU/leukowrin/oksaliplatyna i bewacyzumab (kategoria 2B dla bewacyzumabu) apetycytabina/oksaliplatyna i bewacyzumab (kategoria 2B dla bewacyzumabu) bewacyzumab (kategoria 2B dla bewacyzumabu) paklitaksel/karboplatyna paklitaksel/carboplatyna/bewacyzumab, terapia podtrzymująca bewacyzumabem <p><u>Leczenie w przypadku nawrotów u chorych z wrażliwością na platynę</u></p> <p><u>Terapie preferowane:</u></p>

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		<p>(tygodniowy paklitaksel, Li-DOK, topotekan) w II lub III linii leczenia (I, A);</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia nie oparta na platynie powinna być kontynuowana 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 inh bitorem PARP (olaparybem, niraparybem lub rukaparybem) 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); 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 rukaparybem (III, B). 	<ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid (doustnie)/ bewacyzumab docetaksel etopozyd (doustnie) liposomalna doksorubicyna / bewacyzumab paklitaksel / bewacyzumab topotekan / bewacyzumab <p><u>Terapia celowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> bewacyzumab mirwetuksymab sorawtanzyny (dla guzów wykazujących ekspresję FRα) <p><u>Przydatne w pewnych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Immunoterapia <ul style="list-style-type: none"> dostarlimab (w leczeniu nawracających lub zaawansowanych guzów dMMR/MSI-H) pembrolizumab (dla pacjentów z guzami litymi MSI-H lub dMMR lub guzami TMB-H ≥ 10 mutacji/ megaszadę) Terapia celowana: <ul style="list-style-type: none"> dabrafenib + trametytib (dla guzów BRAF V600E-dodatnich) entrektytib lub larotrektytib (w przypadku guzów z fuzją genu NTRK) mirwetuksymab sorawtanzyny / bewacyzumab (dla guzów wykazujących ekspresję FRα) (kategoria 2B) selperkatybib (dla guzów z fuzją genu RET)
Rak endometrium	<p>WYTYCZNE PTGO 2023</p> <p><u>Rak zaawansowany miejscowo/nieresekcyjny/ (FIGO III-IVA)/przerzutowy (FIGO 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 (V, 2B) W przypadkach, w których leczenie radykalne nie jest możliwe do zrealizowania metodą z 	<p>ESMO 2022</p> <p><u>Leczenie w przypadku przerzutów i nawrotów choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia hormonalna jest zalecana tylko w przypadku histologii endometrioidalnej i obejmuje głównie stosowanie środków progestagennych [II, A]; Stosuje się również inh bitory 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 	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p><u>2. i kolejne linie terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cisplatyna/doksorubicyna cisplatyna/doksorubicyna/paklitaksel cisplatyna karboplatyna doksorubicyna liposomalna doksorubicyna paklitaksel

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<p>wyboru jest leczenie systemowe z/lub bez radioterapii paliatywnej (V, 2B)</p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych z rakiem zoperowanym niedoszczętnie (FIGO III-IVA, R1/R2), rakiem rozsiałym (FIGO IVB) lub nieresekcyjnym nawrotem choroby, metodą z wyboru pozostaje leczenie systemowe (+/- radioterapia) (IIIA, 1) <p><u>Warianty leczenia systemowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hormonoterapia: octan med.=gestrolu, medroksyprogesteron, progestageny (IIIA, 2A) chemioterapia 2. linii leczenia: paklitaksel, doksorubicyna (IIA, 1), stosowanie chemioterapii powinno być wyłącznie ograniczone do nawrotów mięsakoraka (IIA, 1), lub w uzasadnionych klinicznie sytuacjach (IIA, 3) immunoterapia: terapia skojarzona (paklitaksel + lenwatynib (IIA, I), pembrolizumab + lenwatynib (IIA)), monoterapia (dostarlimab, pembrolizumab) w przypadku mutacji dMMR/MSI-H: monoterapia (dostarlimab, pembrolizumab) lub w skojarzeniu z lenwatynibem (kategoria zaleceń 1) leczenie z wyboru: kombinacja pembrolizumab z lenwatynibem (IIA, 1) zoperowany niedoszczętnie rak zaawansowany miejscowo (FIGOII-IVA) lub rozsiany (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby po chemioterapii opartej na platynie leczeniem z wyboru jest immunoterapia (IIA, IIC, IID, 1) 	<p>chemioterapii najczęściej stosuje się związki platyny, antracykliny i taksany, w monoterapii lub skojarzeniu. Za najbardziej aktywne terapie uważa się doksorubicynę i paklitaksel [IV, C];</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 + lenwatynib 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]. 	<ul style="list-style-type: none"> paklitaksel związany z albuminą topotekan bewacyzumab temsirolimus kabozatynib docetaksel (kategoria 2B) ifosfamid ifosfamid/paklitaksel cisplatyna/ifosfamid <p><u>Leczenie przydatne w pewnych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lenwatynib/pembrolizumab (kategoria 1) w przypadku guzów z mutacją pMMr pembrolizumab dla guzów z TMB-H lub MSI-H/dMMR dostarlimab-gxly lub aweumab lub nivolumab dla guzów dMMR/MSI-H larotrektytib lub entrektytib dla guzów z obecnością fuzji genu NTRK <p><u>Terapia hormonalna nawrotowego lub przerzutowego raka endometrium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> terapia preferowana: octan megestrolu zamiennie z tamoksifenem, ewerolimus/letrozol inne zalecane terapie: octan medroksyprogesteronu zamiennie z tamoksifenem, środki progestagenne (octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu), inhibitory aromatazy, tamoksifen, fulwestrant <p><u>Terapia hormonalna w przypadku ograniczonej choroby macicy nieodpowiedniej do pierwotnej operacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> terapia preferowana: octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu inne zalecane terapie: wkładka wewnątrzmaciczna z lewonorgestrellem jasnokomórkowego: paklitaksel/cisplatyna w przypadku mięsakoraka

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
Rak piersi	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2020</p> <p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV) (rak piersi ER i/lub PgR–dodatni, HER2–ujemny):</u></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 fulwestrantu 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 alpelis b z fulwestrantem (I, B) w kolejnych liniach leczenia, w zależności od wcześniej zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen lub fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (II, B). <p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień zaawansowania IV) (rak piersi HER2–dodatni):</u></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 lub trastuzumabem (I, B), 	<p style="text-align: center;">ESMO 2021</p> <p>Leczenie choroby zaawansowanej i przerzutowej Przerzutowy potrójnie negatywny rak piersi (TNBC):</p> <p>III i kolejne linie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Preferowane jest zastosowanie CHT w monoterapii zamiast CHT w skojarzeniach z wyjątkiem pacjentów, którzy wymagają szybkiej odpowiedzi ze względu na obciążenie chorobą. Nie wykazano większej korzyści w zakresie OS w przypadku schematów złożonych i są one na ogół bardziej toksyczne [II, A]. Terapia przy zastosowaniu taksanu i antracyklin – 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) chemioterapia powinna być kontynuowana do czasu progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. <p>Leczenie zaawansowanego raka piersi HER2+:</p> <p>III i kolejne linie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> tukatynib/kapecytabina/trastuzumab [I, A], następnie trastuzumab derukstekan [III, A]. Wybór leczenia zależy od wcześniejszej terapii drugiej linii, stanu zdrowia pacjenta, profilu toksyczności i dostępności leczenia lapatynib – rekomendowany do stosowania w skojarzeniach (np. z kapecytabiną, trastuzumabem lub ET) [I, C] neratin b [I, C] i margetuksymab [I, B] – mimo braku wyników badań porównawczych uznaje się, że największe korzyści z leczenia osiągną pacjenci, którzy wyczerpali wszystkie standardowe opcje terapii [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]. 	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2023</p> <p><u>Leczenie chorych na inwazyjnego raka piersi nawracającego lub w stadium IV z ujemnym statusem HER2:</u></p> <p>Zalecane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> antracykliny (doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna); taksany (paklitaksel); antymetabolity (kapecytabina, gemcytabina); inhibitory mikrotubul (winorelbina, erybulina). <p>Pozostałe rekomendowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> cyklofosamid, docetaksel, paklitaksel związany z a bumina, epirubicyna, iksabepilion <p>Schematy leczenia zalecane w szczególnych przypadkach:</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><u>4. i dalsza linia leczenia chorych na inwazyjnego raka piersi nawracającego lub w stadium IV z HR(+) lub HR(-) i HER2(+):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> trastuzumba + docetaksel/winorelbina trastuzumab + paklitaksel/karboplatyna kapecytabina + trastuzumab/lapatynib trastuzumab + inny chemioterapeutyk neratynib + kapecytabina margetuksimab-cmkb + chemioterapeutyk (kapecytabina, eribulin, gemcytabina, winorelbina) <p><u>Dodatkowe terapie celowane i związane z nimi biomarkery w przypadku nawracającej choroby nieoperacyjnej (miejscowej lub regionalnej) lub</u></p>

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<p>trastuzumabu z kapecytabiną i tukatynibem (I, B) lub trastuzumab derukstekan (II, B)</p> <ul style="list-style-type: none"> z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B) u chorych z cechą HR+/HER2+ po zakończeniu ChT skojarzonej z leczeniem anti-HER2 należy kontynuować leczenie anti-HER2 w skojarzeniu z HT (III, B) <p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień zaawansowania IV) (rak piersi ER/PgR-ujemny lub ER/PgR-dodatni i oporny na hormonoterapie, HER2-ujemny):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (I, A) wielolekowa ChT jest uzasadniona jedynie ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję gdy 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 cyklofosfamid i metotreksatu, <u>kapecytabiny</u> lub winorelbiny (II, B) <p><u>Chorzy na trójujemnego raka lub raka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o podłożu mutacji BRCA1/2: w I linii leczenia należy rozważyć zastosowanie pochodnych platyny (II, B) z ekspresją PD-L1: 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><u>choroby w stadium IV (M1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HR(+)/HER2(-) terapia 1. i kolejnej linii: alpelisib + fulwestrant (kategoria 1) HR(+)/HER2(-) elacestrant (kategoria 2A) (inny zalecany schemat) przydatne w pewnych okolicznościach: fuzja genu NTRK: larotrektytib, entrektynib; obecność MSI-H/dMMR: pembrolizumab, dostierlimab-gxly; obecność TMB-H: pembrolizumab; obecność fuzji RET: selperkatynib <p><u>Nowe biomarkery do identyfikacji nowych terapii dla pacjentów w stadium IV (M1) choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ER(+)/HER2(-), ER(-)/HER2(-): neratinib w połączeniu z fulvetrantem lub trastuzumabem mutacja BRCA1/2: olaparib; zarodkowy PALB2: olaparib

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<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 GnRH¹²); • 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); • octan megastrołu; • leczenie skojarzone: palbocyklb/rybocyklb/abemacykl b + 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 (bisfosfoniany, 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 		

¹² Analog gonadoliberyny

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<p>nowotworu, jeśli nie można tego osiągnąć innymi metodami (III, B)</p> <ul style="list-style-type: none"> u mężczyzn chorych na raka piersi z ekspresją HR+ w I linii leczenia należy stosować tamoksifen (III, A), w przypadku przeciwwskazań do stosowania tamoksyfenu lub z progresją po leczeniu tamoksyfemem – IA w skojarzeniu z analogiem GnRH lub orchidektomią (III, C) 		
<p>Rak tarczycy</p>	<p>WYTYCZNE 2013</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie uzupełniające jodem promieniotwórczym – radykalne postępowanie uzupełniające lub paliatywne, jest możliwe po zapewnieniu dostatecznej stymulacji komórek nowotworowych przez endogenną lub egzogenną TSH w przypadku wykrycia przerzutów odległych, nie wykazujących jodochwytności w scyntygrafii diagnostycznej i jednocześnie stwierdzając wysoką jodochwytność w tarczycy, konieczne jest podanie ablacyjnej dawki ¹³¹I przed ostateczną oceną jodochwytności przerzutów w leczeniu przerzutów stosuje się rutynowo ¹³¹I po przerwie w podawaniu L-tyroksyny leczenie przerzutów z użyciem tyreotropiny alfa – w ramach prób klinicznych leczenie paliatywne jest wskazane u pacjentów chorych na zróżnicowane raki tarczycy z nieoperacyjnym guzem pierwotnym, nieoperacyjną wznową miejscową lub obecnością przerzutów odległych gromadzących jod w stopniu niewystarczającym, aby dawka pochłoniętej energii wykazywała działanie sterylizujące (podawanie ¹³¹I zmniejsza objętość guza, spowalnia rozwój nowotworu, łagodzi objawy choroby) paliatywna RT (według zasad obowiązujących w innych nowotworach) Pacjenci z rozsianą i postępującą chorobą powinni być włączani do kontrolowanych badań klinicznych nowych leków celowanych 	<p>ESMO 2022</p> <p>Zróżnicowany i słabo zróżnicowany rak tarczycy – zaawansowany/przerzutowy</p> <ul style="list-style-type: none"> Kabozantynib stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych z zaawansowanym/przerzutowym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na leczenie radioaktywnym jodem, z progresją po leczeniu MKI [I, A] Kabozantynib i lenwatynib są dwoma potencjalnymi opcjami w leczeniu drugiego rzutu u pacjentów, z progresją po leczeniu sorafenem. Optymalnej sekwencji nie można określić na podstawie aktualnie dostępnych dowodów. Decyzję należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta, biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo odpowiedzi i profil bezpieczeństwa leku; W Europie selperkatynib jest opcją leczenia dorosłych z zaawansowanymi/przerzutowymi DTC z dodatnim wynikiem fuzji genu RET, którzy już otrzymali terapię MKI (sorafenibem, lenwatynibem lub obydwoma) [V, B] W Stanach Zjednoczonych pralsetyn b jest opcją do leczenia dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z opornym na leczenie radioaktywnym jodem zaawansowanym/przerzutowym rakiem tarczycy z dodatnim wynikiem fuzji genu RET, niezależnie od tego, czy otrzymali oni terapię MKI sorafenibem, lenwatynibem lub obydwoma. [V, B]. Larotrektytib jest opcją w leczeniu dorosłych i dzieci z przerzutowymi guzami litymi z dodatnim wynikiem fuzji genu NTRK, niekwalifikującymi się do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mają zadowalających opcji leczenia [V, B]. 	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p>Schematy leczenia systemowego choroby przerzutowej raka anaplastycznego:</p> <p>Preferowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> mutacja BRAF V600E: dabrafenib/trametynib fuzja NTRK: larotrektytib, entrektytib fuzja RET: praisetynib, salprekatynib <p>Inne zalecane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> paklitaksel doksorubicyna paklitaksel/karboplatyna docetaksel/doksorubicyna <p>Przydatny w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna/cisplatyna pembrolizumab

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	molekularnie (także inhibitory kinaz tyrozynowych), które stwarzają nowe możliwości leczenia raka tarczycy.	<ul style="list-style-type: none"> • Entrektytib jest opcją leczenia dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat z przerzutowymi lub nieoperacyjnymi guzami litymi z dodatnim wynikiem fuzji genu NTRK, u których doszło do progresji pomimo standardowego leczenia [V, B]. • W przypadku planowanego leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanego/przerzutowego DTC, należy rozważyć przeprowadzenie testu genetycznego ukierunkowanego na mutacje nowotworowe umożliwiającego zindywidualizowanie leczenia. Preferowanym podejściem jest analiza sekwencjonowania nowej generacji (NGS), jeśli jest dostępna. [III, C] 	
Rak prostaty	<p>WYTYCZNE 2013</p> <p>Leczenie paliatywne:</p> <p>Hormonoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • agonści/analogi LHRH: goserelina, leuprorelina, triptorelina • antagonisty LHRH: degarelik • antyandrogeny: niesteroidowe (bikalutamid, flutamid, nilutamid), steroidowe (octan cyproteronu) • nowe leki o działaniu hormonalnym: abirateron, enzalutamid, <p>Chemioterapia w chorobie przerzutowej opornej na kastrację:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mitoksantron • docetaksel • kabazytaksel • nowe leki o działaniu hormonalnym: abirateron, enzalutamid • inne leki: sipuleucel-T (szczepionka), zarejestrowany w USA <p>W zapobieganiu powikłaniom kostnym stosuje się kwas zoledronowy i denosumab</p>	<p>ESMO 2020</p> <p><u>Pacjenci nieleczeni wcześniej preparatami hormonalnymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: abirateron, dokotaksel, enzalutamid, apalutamid, [1, A]; • inne rekomendowane terapie: wtórna terapia hormonalna / radioterapia. <p><u>Terapia ogólnoustrojowa w przerzutowym opornym na kastrację raku gruczołu krokowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia preferowana: dokotaksel [1, A]; • inne zalecane: abirateron, abirateron + deksametazon, enzalutamid, inna drugorzędowa hormonoterapia; • kabazytaksel/KAR, olaparib dla HRRm [1, a], rad-223 dla objawowych przerzutów do kości [1, A], rucaparyb dla mutacji BRCA, sipuleucel-T; • Rad 223 nie jest zalecany w połączeniu z abirateronem i prednizolonem [I, E]; • Nie zaleca się stosowania drugiego inhibitora AR (abirateronu po enzalutamidzie lub odwrotnie) [II, D]. 	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p>Terapia systemowa opornego na kastrację raka gruczołu krokowego M1</p> <p><u>Brak wcześniejszej terapii docetakselem/brak wcześniejszej nowej terapii hormonalnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane schematy leczenia: abirateron (kategoria 1), docetaksel (kategoria 1), enzalutamid (kategoria 1) • przydatne w pewnych okolicznościach: rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1), sipuleucel-T (kategoria 1) • inne zalecane schematy leczenia: inna wtórna terapia hormonalna <p><u>Wcześniejsza nowa terapia hormonalna/brak wcześniejszej terapii docetakselem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane schematy leczenia: docetaksel (kategoria 1) • przydatny w pewnych okolicznościach: kabazytaksel/karboplatyna, olaparib dla HRRm (kategoria 1), rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1), rukaparib w przypadku mutacji BRCA, sipuleucel-T • inne zalecane schematy leczenia: abirateronu, abirateron + deksametazon, enzalutamid • inna wtórna terapia hormonalna <p><u>Wcześniejsza terapia docetakselem/brak wcześniejszej nowej terapii hormonalnej:</u></p>

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
			<ul style="list-style-type: none"> • preferowane schematy leczenia: abirateron (kategoria 1), kabazytaksel, enzalutamid (kategoria 1) • przydatne w pewnych okolicznościach: kabazytaksel/karboplatyna, mitoksantron w leczeniu paliatywnym u pacjentów z objawami, którzy nie tolerują innych terapii, rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1), sipuleucel-T • inne zalecane schematy leczenia: inne wtórne leczenie hormonalne <p><u>Wcześniejsza terapia docetakselem i wcześniejsza nowa terapia hormonalna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przydatne w pewnych okolicznościach: lutet Lu 177 wipiwotidu tetraksetan (Lu-177-PSMA-617) w przypadku przerzutów PSMA dodatnich przerzutów (kategoria 1) (następujące terapie ogólnoustrojowe należą do kategorii 2B, jeśli obecne są przerzuty trzewne) • preferowane schematy leczenia: kabazytaksel (kategoria 1), ponowne podanie docetakselu • przydatny w pewnych okolicznościach: kabazytaksel/karboplatyna, mitoksantron w celu złagodzenia objawów u pacjentów, którzy nie mogą tolerować innych terapii, olaparyb w leczeniu HRR (kategoria 1), pembrolizumab w przypadku MSI-H, dMMR lub TMB ≥ 10 mut/M, rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1), rukaparib w przypadku mutacji BRCA • inne zalecane schematy leczenia: abirateron, enzalutamid, inna wtórna terapia hormonalna
<p>Nowotwory głowy i szyi</p>	<p>PTOK 2014</p> <p>Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi</p> <p><u>Leczenie rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych:</u></p> <p><i>Najczęściej stosowanym schematem wielolekowym jest skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu we wlewie ciągłym (schemat PF), które wykorzystuje synergistyczne działanie obu leków. Klasyczny schemat PF obejmuje cisplatynę w dawce 100 mg/m² w dniu 1. oraz fluorouracyl w dawce 500–1000 mg/m²</i></p>	<p>ESMO 2020</p> <p>Leczenie raka: jamy ustnej, krtani, jamy ustnej i gardła</p> <p><u>Choroba z przerzutami lub nawracająca/uporczywa nie poddająca się radioterapii ani zabiegowi chirurgicznemu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak ChT opartej na platynie w czasie ostatnich 6 miesięcy i guz PD-L1-dodatni <ul style="list-style-type: none"> ○ standardowo: monoterapia pembrolizumabem [I, A], pembrolizumab + platyna/FU [I, A]; 	<p>WYTYCZNE 2023</p> <p>Leczenie systemowe nowotworów innych niż rak jamy nosowo-gardłowej, choroba nawrotowa, nieresekcyjna lub przerzutowa (bez możliwości operacji lub RT) – 1. i kolejne linie leczenia:</p> <p><u>Leczenie preferowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab/platyna (cisplatyna lub karboplatyna)/FU (kategoria 1) • pembrolizumab (dla guzów z ekspresją PD-L1 z CSP≥ 1) (kategoria 1)

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<p><i>dziennie w formie 72–96-godzinnej ciągłego wlewu. Obiektywne odpowiedzi uzyskuje się u 30–50% chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi. Odsetek odpowiedzi po zastosowaniu schematu PF jest wyższy w porównaniu z uzyskiwanym po monoterapii cisplatyną, fluorouracyłem lub metotreksatem oraz po leczeniu zmodyfikowanym schematem PF z zastosowaniem karboplatyny.</i></p> <p><i>U chorych z nawrotami i/lub uogólnieniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi kojarzenie CTH według schematu PF z cetuksymabem (przeciwciała monoklonalne hamujące aktywność EGFR) pozwala uzyskać wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z wyłączną CTH. Dotychczas nieznanne są jednak wyniki analiz efektywności kosztowej wspomnianego postępowania.</i></p> <p><i>Schematy CTH z cisplatyną cechuje względnie wysoka toksyczność, co warunkuje ich stosowanie wyłącznie u chorych w dobrym stopniu sprawności i/lub z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania. Chemioterapię z zastosowaniem cisplatyny powinno się również stosować u chorych na raka nosowej części gardła. W pozostałych przypadkach alternatywę stanowi mniej toksyczna monoterapia metotreksatem. Chorzy ze znacznym upośledzeniem stopnia sprawności (> 2 w skali WHO) nie powinni być kwalifikowani do CTH, a postępowaniem z wyboru jest leczenie objawowe.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> o 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]; • Brak ChT na bazie platyny w czasie ostatnich 6 miesięcy i brak oceny PD-L1 <ul style="list-style-type: none"> o standardowo: pembrolizumab + platyna/5-FU [I, A]; o 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]; • Brak ChT opartej na platynie w czasie ostatnich 6 miesięcy i guz PD-L1-ujemny <ul style="list-style-type: none"> o standardowo: platyna/5-FU/cetuksymab [I, A]; o 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]; • Wstępne leczenie ChT na bazie platyny w czasie ostatnich 6 miesięcy i wcześniej brak immunoterapii <ul style="list-style-type: none"> o standardowo: niwolumab [I, A] lub pembrolizumab [I, A]; o dodatkowo: taksan lub metotreksat lub cetuksymab i/lub BSC w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii [III, C]; • Wstępne leczenie ChT na bazie platyny w czasie ostatnich 6 miesięcy i z wcześniejszą immunoterapią <ul style="list-style-type: none"> o taksan lub metotreksat lub cetuksymab i/lub BSC [III, C]. 	<ul style="list-style-type: none"> • niwolumab (kategoria 1) <p><u>Inne zalecane leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia pojedynczym lekiem: cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, docetksel, FU, metotreksat, cetuksimab, kapecytabina, afatyn b (kategoria 2B) • terapia skojarzona: cetuksymab/platyna (cisplatyna lub karboplatyna) > FU (kategoria 1), cisplatyna/cetuksymab, cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel lub paklitaksel, cisplatyna/FU, cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel/cetuksymab, cisplatyna lub karboplatyna/paklitaksel/cetuksymab, pembrolizumab/platyna (cisplatyna lub karboplatyna)/docetaksel, pembrolizumab/platyna (cisplatyna lub karboplatyna)/paklitaksel (kategoria 2B) <p><u>Przydatne w pewnych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rak płaskonabłonkowy: cetuksymab/niwolumab, cetuksymab/pembrolizumab (kategoria 2B), • w przypadku wybranych nowotworów sitowia/zatoki szczękowej (tj. rak drobnokomórkowy, SNEC, rak węchowy wysokiego stopnia, esthesioneuroblastoma, SNUC z cechami neuroendokrynnymi cechami neuroendokrynnymi): cisplatyna/etopozyd lub karboplatyna/etopozyd, cyklofosfamid/doksorubicyna/winkrystyna (kategoria 2B), pembrolizumab (w przypadku MSI-H, dMMR lub TMB-H ≥ 10 mut/Mb)), cisplatyna/pemetreksed (dla PS 0-1) (kategoria 2B), gemcytabina/paklitaksel (kategoria 2B) <p>Leczenie systemowe nowotworów jamy nosowo-gardłowej, nawracająca, nieresekcyjna, oligometastatyczna lub przerzutowa choroba (bez możliwości operacji lub RT)</p> <p><u>Preferowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w 1. linii leczenia: cisplatyna/gemcytabina (kategoria 1) <p><u>Inne zalecane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w 1. linii leczenia terapia skojarzona:

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		<p align="center">ESMO 2022</p> <p align="center">Rak jamy nosowo-gardłowej</p> <p><u>Nawrót lokalny lub regionalny oraz choroba przerzutowa, brak kwalifikacji do operacji ratunkowej lub ponownego napromieniania:</u></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>cisplatyna/FU, cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel lub paklitaksel, karboplatyna/cetuksymab, gemcytabina/karboplatyna, cisplatyna/gemcytabina + inhibitor PD-1 (np. pembrolizumab lub niwolumab)</p> <ul style="list-style-type: none"> w 1. linii leczenia monoterapia: cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, docetaksel, FU, metotreksat, gemcytabina, kapecytabina kolejna linia leczenia: immunoterapia (niwolumab, (kategoria 2B), pembrolizumab (kategoria 2B)) <p><u>Przydatne w pewnych okolicznościach:</u> kolejna linia leczenia: pembrolizumab</p>
<p align="center">Siła dowodów z poszczególnych wytycznych</p>	<p><u>Jakość naukowych dowodów</u></p> <p><i>I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno–kontrolnych</i></p> <p><i>IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji</i></p> <p><i>A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C – Wskazania określone indywidualnie</i></p>	<p><u>Siła dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody naukowe z co najmniej 1 dużego randomizowanego badania klinicznego dobrej jakości (niskie ryzyko błędów metodologicznych) lub z metaanaliz opartych na dobrze zaprojektowanych, homogenicznych randomizowanych badaniach klinicznych;</i></p> <p><i>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;</i></p> <p><i>III – dowody naukowe z prospektywnych badań kohortowych;</i></p> <p><i>IV – dowody naukowe z retrospektywnych badań kohortowych lub badań z grupą kontrolną.</i></p> <p><i>V – dowody naukowe z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii ekspertów</i></p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <p><i>A – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości wykazującymi korzyści istotne klinicznie – stanowczo rekomendowane;</i></p> <p><i>B – rekomendacja oparta na dowodach o średniej lub wysokiej jakości wykazującymi ograniczone korzyści kliniczne – ogólnie rekomendowane;</i></p> <p><i>C – rekomendacja oparta na dowodach niewystarczających do wykazania skuteczności lub</i></p>	<p><u>Poziom dowodów</u></p> <p><i>1 – rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji</i></p> <p><i>2A – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednoznacznego stanowiska NCCN</i></p> <p><i>2B – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie stanowiska NCCN</i></p> <p><i>3 – rekomendacja oparta na dowodach na jakimkolwiek poziomie wiarygodności, w przypadku którego zespół NCCN nie zgadza się, że interwencja jest właściwa do stosowania.</i></p>

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		<p><i>korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem/wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.) – opcjonalnie rekomendowane;</i></p> <p><i>D – rekomendacja oparta na dowodach umiarkowanej jakości wykazującymi brak skuteczności lub negatywne skutki – ogólnie nie rekomendowane;</i></p> <p><i>E – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości wykazującymi brak skuteczności lub niekorzystny wynik leczenia – stanowczo nie rekomendowane.</i></p>	

Skróty: AC - doksorubicyna, cyklofosfamid; ACC – rak gluczołowy (ang. adenocarcinoma); ADT – terapia eliminująca wpływ androgenów, terapia kastracyjna (ang. Androgen deprivation therapy); ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase); AR – receptor androgenowy (ang. androgenic receptor); BRAF- protoonkogenna kinaza serynowo-treoninowa (ang. B-Raf Proto-oncogene, Serine/Threonine Kinase); BRCA – gen raka piersi (ang. Breast Cancer gene 1); BuMel - schemat Busulfan/Melphalan; BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care); CAP – cyklofosfamid, doksorubicyna, cisplatyna; CAPOX - schemat kapecytabina + oksaliplatyna; CapeOx – kapacytabina i oksaliplatyna; CDK – kinazy cykliczno-zależne (ang. Cyclin-dependent kinase); CHT – chemioterapia; CMF – cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl; CS – chrzęstniakomięsak; CTLA – cytotoksyczny antygen limfocytów T (ang. Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen); DCS – odróżnicowany chrzęstniakomięsak (ang. Dedifferentiated chondrosarcoma); DFSP – włóknakomięsak guzowaty skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans); dMMR – niedobór naprawy niedopasowania (ang. mismatch repair deficient); Dok – doksorubicyna; DTC – zróżnicowany rak tarczycy (ang. differentiated thyroid cancer); DTIC – dekarbazyna; EBRT – radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. External Beam Radiation Therapy); EC – epirubicyna, cyklofosfamid; EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor); EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency); ESCAT – skala ESMO przydatności klinicznej celów molekularnych (ang. ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets); ESMO – Europejska Towarzystwo Medycyny Onkologicznej (ang. European Society for Medical Oncology); FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration); FGFR – receptor czynnika wzrostu fibroblastów (ang. fibroblast growth factor receptor); FIGO – klasyfikacja raka endometrium opracowana przez International Federation of Gynecology and Obstetrics; FOLFIRINOX – schemat: fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan + oksaliplatyna; FOLFOX – schemat leukoworyna + fluorouracyl + oksaliplatyna; FU – fluorouracyl; GCB – gemcytabina; GCTB – guz olbrzymiokomórkowy kości (ang. giant cell tumor of the bone); GEM-CIS – gemcytabina, cisplatyna; GIST – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumor); GnRH – gonadoliberyna (ang. gonadotropin-releasing hormone); GT – paklitaksel, gemcytabina; HCC – rak wątrobowokomórkowy (ang. Hepatocellular carcinoma); HD-MTX – wysokie dawki metotreksatu (ang. high-dose metotrexat); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2. (ang. human epidermal growth factor receptor 2); HILIP – chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (ang. hyperthermic isolated limb perfusion); HLA – układ zgodności tkankowej (ang. major histocompatibility complex); HRR – homologiczna naprawa rekombinacyjna (ang. homologous recombination repair); ICI – inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (ang. inhibitor of immune checkpoint); IHC – immunohistochemia; IO – infuzja dożylowa (ang. infusion intraosseous); Kap- kapacytabina; KIT – receptor dla czynnika komórek macierzystych; LAG – gen aktywacji limfocytów (ang. lymphocyte activation gene); LHRH – gonadoliberyna; LR – lokalny nawrót (ang. local recurrence); LV – leukoworyn; MCBS – skala wielkości korzyści klinicznych ESMO (ang. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale); mCRC – rak przerzutowy jelita grubego (ang. metastatic colorectal cancer); MCS – pierwotny chrzęstniakomięsak mezenchymalny (ang. primary mesenchymal chondrosarcoma); MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite instability-high); NGS – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); NOTCH – białko homologue neurogennego locus notch (ang. Neurogenic locus notch homolog protein); OFF- fluorouracyl, leukoworyn i oksaliplatyna; PARP – polimeraza poli (ADP-rybozy) (ang. Poly (ADP-ribose) polymerase); PD-1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1); PF – cisplatyna, fluorouracyl; PS – stan sprawności (ang. performance status); PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; RAS – białko Ras; ROS1 – protoonkogenna kinaza tyrozynowa (ang. Proto-oncogene tyrosine-protein kinase); RT – radioterapia; SGC – rak ślinianek (ang. salivary gland cancer); Sm-EDTMP – samarin leksydronam; SNEC – drobnokomórkowy rak neuroendokryny (ang. Small cell neuroendocrine carcinoma); SNUC – Nnezróżnicowany rak zatok przynosowych (ang. Sinonasal undifferentiated carcinoma); TDM-1 – trastuzumab emtansyn; TKI - inhibitora kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor); TMB – gęstość mutacji guza (ang. tumor mutational burden); TSH – tyreotropina; T-VEC – talimogene laherparepvec; ULN – górna granica normy (ang. Upper Limit of Normal); UPS – niezróżnicowany mięsak pleomorficzny (ang. Undifferentiated pleomorphic sarcoma); VDC/IE – winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid zamiennie z ifosfamidem i etopozydem; VIDE – winkrystyna, ifosfamid, doksorubicyna, etopozyd

W Polskich wytycznych nie odniesiono się do możliwości stosowania entrektyntibu w żadnym z analizowanych wskazań.

Wytyczne zagraniczne wskazują entrektyntib jako:

- preferowaną opcję leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z fuzją genu NTRK, którzy nie mają zadowalających możliwości leczenia (NCCN [2A], ESMO 2023 [III, A]);
- opcję leczenia chorych na raka wydzielniczego ślinianki z fuzją genu NTRK (ESMO [III, A], NCCN 2023 [2A]);
- opcję leczenia w szczególnych przypadkach w leczeniu przerzutowego lub nieresekcyjnego czerniaka z fuzją genu NTRK oraz fuzją genu ROS1 w II. i kolejnej linii leczenia (NCCN 2023 [2A], wytyczne ESMO nie odwołują się do terapii ENT);
- opcję leczenia w kolejnych liniach leczenia ogólnoustrojowego dla chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego z obecnością fuzji genu NTRK (NCCN 2023 [2A], ESMO 2023 [III, A]);
- leczenie przydatne w pewnych okolicznościach w terapii raka żołądka, nowotworu przetyku i połączenia przetykowo-żołądkowego w przypadku guzów z fuzją genu NTRK (NCCN 2023 [2A], wytyczne ESMO nie odwołują się do terapii ENT);
- preferowaną opcję leczenia II. linii leczenia raka trzustki (progresja choroby w stanie sprawności od 0 do 4, pacjenci z guzami z dodatnią fuzją genu NTRK) (NCCN 2023 [2A]);
- opcje leczenia w pewnych okolicznościach, II linia w przypadku progresji choroby – nowotwór dróg żółciowych, guzy z dodatnią fuzją genu NTRK (NCCN 2023 [2A]);
- opcję leczenia GIST z rearanżacją NTRK (ESMO 2022 [III, A]);
- standard leczenia mięsaka tkanek miękkich miejscowo zaawansowaną lub przerzutową chorobą z mutacją NTRK (ESMO 2021 [III, A]);
- leczenie przydatne w pewnych okolicznościach dla guzów z obecnością fuzji genu NTRK w terapii raka jajnika (NCCN 2023 [2A]), raka endometrium (NCCN 2023 [2A]), raka piersi (NCCN 2023 [2A]);
- jako preferowaną opcję leczenia w terapii rata tarczycy dla guzów z obecnością fuzji genu NTRK (NCCN 2023 [2A]). ESMO 2022 wskazuje, że entrektyntib jest opcją leczenia dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat z przerzutowymi lub nieoperacyjnymi guzami litymi z dodatnim wynikiem fuzji genu NTRK, u których doszło do progresji pomimo standardowego leczenia [V, B].

W wytycznych dotyczących mięsaka kości, raka wątrobowokomórkowego, raka prostaty oraz nowotworów głowy i szyi nie wymieniono możliwości stosowania entrektyntibu (PTOK, ESMO i NCCN).

Na równi z entrektyntibem powyższe wytyczne rekomendują larotrektyntib. Nie odniesiono się jednak do kwestii zamiennego stosowania tych substancji, np.: w przypadku nadwrażliwości na jedną z nich.

Interpretując dosłownie zapisy ChPL i proponowanego programu lekowego „wyczerpanie możliwości terapeutycznych lub brak innych terapii, dla których ustalono korzyści kliniczne w danym wskazaniu” jako rekomendowane w tej sytuacji postępowanie należy uznać terapię paliatywną i/lub BSC bez względu na rozpatrywane wskazanie.

3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano opinie eksperckie: prof. dr. hab. Jana Styczyńskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr Emilii Filipczyk-Cisarż – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, oraz prof. dr hab. n. med. Anny Marii Latos-Bieleńskiej - Konsultanta Krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej. Prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska w swojej opinii odniosła się tylko do pytań dot. genetyki. Otrzymano także stanowisko organizacji pacjenckiej, przekazane przez p. Annę Kupiecką, Prezes Zarządu Fundacji „Onkocafe – Razem Lepiej”.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższych tabelach.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących)	- Chemioterapia (kazuistyka wśród dzieci), terapia II/III/IV linii; często nie są to tanie leki; skuteczność ograniczona; - Inhibitory niespecyficznego kinazy (kazuistyka wśród dzieci), terapia II/III/IV linii; często nie są to tanie leki; skuteczność ograniczona.	- Chemioterapia: 60% (chemioterapia ma bardzo ograniczoną wartość) - Leczenie wspomagające: 40%	Po wyczerpaniu wszystkich możliwych terapii, bo o takiej sytuacji klinicznej mówimy: BSC: 100% Entrektytib/Larotrektytib: 0% (Chorzy po wyczerpaniu wszystkich dostępnych metod leczenia podlegają jedynie terapii ogólnobjawowej -BSC).	-
Istotne klinicznie punkty końcowe	Zmniejszenie masy guza; brak progresji guza.	- Obiektywna odpowiedź (odsetek): zwiększenie o 20% odsetka odpowiedzi w porównaniu do chemioterapii - Czas przeżycia bez progresji choroby (mediana): zwiększenie mediany czasu przeżycia bez progresji choroby o 3 miesiące w porównaniu do chemioterapii - Czas 1-rocznego przeżycia całkowitego (odsetek): Zwiększenie o 25% odsetka przeżycia 1-rocznego.	Analiza 3 badań klinicznych (ALKA-372-001, startrk-1, startrk-2) oparta o niejednorodną grupę pacjentów z niewielką liczebnością grup, stąd mediana czasu zbiorczo z trzech badań waha się od 1,1 m. do 72,4 m., mediana PFS wynosiła 11,2 m. Większość objawów toksycznych było w stopniu G1/G2 wg WHO, co miało niewątpliwą wpływ na jakość życia, chociaż jakość życia oceniano tylko w badaniu STARTRK-2 z małą liczebnością grup. To co wydaje się istotne, to wyniki badania w grupie chorych z zajęciem CUN z korzystną aktywnością, również obserwowano prewencję przerzutów do CUN w sytuacji ich braku co wydaje się szczególnie istotne w NSCLC z ROS1+ w porównaniu z terapią opartą o kryzotylib. W zakresie populacji pediatrycznej są dane z badania fazy 1/1b – zbyt małe grupy co wzbudza pewne wątpliwości o skuteczności w tej grupie wiekowej.	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Problem diagnostyki i wykrywania zaburzeń molekularnych.	Ograniczona skuteczność chemioterapii.	Brak opcji leczenia po wyczerpaniu wszystkich dostępnych metod leczenia	-
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić	W onkologii dziecięcej: wprowadzenie obiecanej refundacji badań molekularnych, pełne sfinansowanie badania minimalnej choroby resztkowej	Zwiększenie częstości wykonywania molekularnej.	Wprowadzić Program Lekowy jak wyżej.	-

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej
sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	(w tym w guzach litych), powołanie Krajowej Sieci Onkologii i Hematologii Dziecięcej, urealnienie kosztów w onkologii dziecięcej.			
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Zbyt rzadkie wykonywanie badań w kierunku fuzji NTRK.	Nie dotyczy.	Wskazanie certyfikowanych laboratoriów do oceny fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin.	-
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie widzę takiego zagrożenia.	Nie dotyczy.	W dobrze opracowanych kryteriach kwalifikacji do Programu Lekowego – brak możliwości nadużyć	-
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby najbardziej <u>skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	Nie widzę takich subpopulacji.	Chorzy z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, których wydolność chemioterapii jest szczególnie zła.	Chorzy z ROS1+ w NSCLC z wykorzystaniem prewencji CUN, lub kontroli CUN w sytuacji zajęcia.	-
Subpopulacja pacjentów, która nie <u>skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	Nie widzę takich subpopulacji.	Chorzy w złym stanie ogólnym i z zaburzeniami czynności nerek oraz wątroby.	Nie do końca określona jest grupa pediatryczna.	-
Średni okres stosowania leku Rozlytrek przez pacjenta w programie	Prawdopodobnie kilka do kilkunastu miesięcy.	10 miesięcy.	Stosowanie leku będzie zgodnie z obowiązującymi standardami postępowania w leczeniu systemowym paliatywnym - do progresji lub niekontrolowanych toksyczności. Wg analizy badań mediana czasu do progresji wyniosła ok 11,2 m.	-
Czy obecnie w przypadku guzów litych wykonuje się diagnostykę w kierunku istnienia fuzji w genie NTRK?	Ocena NTRK nie jest standardowo ocenianym zaburzeniem. Wykonują ją pojedyncze laboratoria w Polsce. Metody nie są mi znane.	U chorych dorosłych diagnostyka w kierunku wykrycia fuzji genów NTRK wykonywana jest bardzo rzadko (poniżej 10%).	NIE standardowo.	Tak, geny NTRK1/2/3 są zawarte na przykład w panelach genowych NGS (Next Generation Sequencing) dla raka płuca, tarczycy czy mięsaków, ale nie jest to powszechnym standardem.
W jaki sposób rozliczane są koszty	-	Badania genetyczne w chorobach nowotworowych.	Może być rozliczone jako badanie molekularne zaawansowane na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ. Nr 118/2021/DSOZ z dnia	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 118/2021/DSOZ z dnia 28.06.2021 r., zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej
badania fuzji genów NTRK?			28.06.2021 r. Zarządzenie pozwala na rozliczenie badań molekularnych w umowie w rodzaju leczenie szpitalne jako zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003).	realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (Załącznik nr 7). Zarządzenie umożliwia rozliczenie badań molekularnych w zależności od zastosowanych technologii diagnostycznych jako: 3) zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003) z materiału archiwalnego (błoczek parafinowy) zleconego w momencie konieczności zmiany decyzji terapeutycznej lub badania zleconego z błoczek parafinowy wykonanego z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji.
Na jakim etapie terapii prowadzi się diagnostykę molekularną guzów litych w Polsce? Jakie mutacje są oceniane?	W onkologii dziecięcej nie ma systemowego rozwiązania i finansowania. Przewiduje się możliwość wprowadzenia takiego postępowania, ale potrzebna jest ocena AOTMiT. Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej pracuje nad opracowaniem standardów diagnostyki molekularnej w onkologii dziecięcej.	Diagnostyka molekularna u części (około 50%) chorych na zaawansowane nowotwory lite jest wykonywana podczas pierwszego ustalenia uogólnienia choroby.	Zależy od rodzaju nowotworu. W przypadku zaawansowanych nowotworów: raka płuca, kolorektalnych, raka jajnika i czerniaka na początku kwalifikacji do leczenia. W przypadku czerniaków zarówno w chorobie zaawansowanej jak i leczonej radykalnie z uwagi na ewentualny plan leczenia uzupełniającego.	Diagnostykę genetyczną/molekularną guzów litych w Polsce prowadzi się w następujących celach: kwalifikacji do terapii celowanych, monitorowania leczenia, klasyfikacji i różnicowania wybranych nowotworów. Najczęściej badanym materiałem jest tkanka/komórki nowotworowe utrwalone w formalinie zatopione w parafinie (błoczek parafinowy), materiał cytologiczny w postaci cell-bloka lub rozmazu na szkiełku, tkanka świeża (krew obwodowa), płynna biopsja (krew obwodowa – ctDNA/ctRNA). Oceniane są warianty w genach kodujących białka mające kluczowe znaczenie w szlakach biochemicznych, na które ukierunkowane jest leczenie, jak np. mutacje w genie EGFR, oraz rearanżacje genów ALK i ROS1 w raku płuca w celu doboru terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych.
Czy obecnie istnieje możliwość sfinansowania kosztów badania przez NFZ?	Nie	Tak	Tak	Tak
Jaki jest koszt badania fuzji genów NTRK w Polsce?	Okolo 2,5 tys. zł.	Odpowiedź powinna pochodzić od specjalistów w zakresie diagnostyki molekularnej.	3000,00 PLN	Zależnie od zastosowanego zestawu NGS koszt to około 3000-3500 zł z tkanki i około 6000 – 8000 zł z płynnej biopsji (ctDNA).

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej
Proszę określić, jak ukształtowały się podział rynku w przypadku refundacji entrektytynu i larotrektytynu	<i>Larotrektytib jest lekiem wcześniej wprowadzonym, więc przypuszczalnie może być preferowany.</i>	<i>50% versus 50%.</i>	<i>Myszę, że 50/50%.</i>	-

BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care); NTRK – gen kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), CUN – centralny układ nerwowy, CHTH – chemioterapia, NGS – test sekwencjonowania kolejnej generacji (ang. next-generation sequencing)

Tabela 8. Opinie przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Pytanie	Anna Kupiecka, Prezes Zarządu Fundacji „Onkocafe – Razem Lepiej”
Proszę określić (z punktu widzenia chorego) najbardziej dotkliwe objawy pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznym receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK),	<i>W przypadku wskazanej w pytaniu grupy pacjentów nie można określić wspólnych najbardziej dotkliwych objawów. Objawy będą zależały od umiejscowienia guza litego wykazującego fuzję genu NTRK, np. w przypadku guza umiejscowionego w jelicie grubym, chory będzie cierpiał na objawy charakterystyczne dla jelita grubego (np. krwawienie z przewodu pokarmowego, ostre bóle brzucha problemy z wypróżnianiem), w raku płuca – krwioplucie, duszność, uporczywy kaszel). Pytanie dotyczy chorych z miejscowo zaawansowanym, rozsiałym nowotworem, lub którego resekcja chirurgiczna może skutkować ciężką chorobą – ta grupa chorych leczonych paliatywnie mierzy się z objawami klinicznymi, ale także często wymaga wsparcia psychoonkologicznego, żywieniowego. Brak zadowalających opcji terapeutycznych wywołuje u pacjenta i jego bliskich potężny lęk, który przekłada się bezpośrednio na funkcjonowanie rodziny, może powodować depresję u chorego oraz/lub jego opiekunów, powodują tym samym szereg dodatkowych obciążeń, zaburza funkcjonowanie rodziny, ale też generuje dodatkowe koszty pośrednie.</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Podstawowym problemem ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia jest brak systemowych rozwiązań zapewniających pacjentom onkologicznym optymalny dostęp do badań molekularnych, które pozwalają wykryć fuzję genu NTRK. Rzadkość występowania mutacji NTRK oraz niedostateczne testowanie pacjentów zmniejszają szanse na wyodrębnienie pacjentów, którzy mogliby skorzystać z skuteczniejszych opcji terapeutycznych.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Wprowadzenie do programu lekowego „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)” entrektytynu. Entrektytib, który stanowi przedmiot zapytania, jest alternatywą do już dostępnej w programie lekowym terapii. Wprowadzenie tej technologii pozwoli lekarzowi podejmować decyzję o wyborze terapii w oparciu o ocenę indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta. Poprawa dostępności do diagnostyki molekularnej pacjentów onkologicznych w Polsce (refundacja szerszych paneli badań genetycznych oraz wprowadzenie ich do koszyka świadczeń gwarantowanych) – wprowadzenie takich rozwiązań zwiększy szansę na wykrycie mutacji (w tym NTRK), co spowoduje zwiększenie możliwości skorzystania przez pacjentów z terapii celowanych co zdecydowanie wpłynie na sytuację pacjentów m.in. w tym programie.</i>
Proszę wskazać, odnośnie, których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	<i>Entrektytib przenika barierę krew-mózg, wykazuje aktywność wobec zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W przypadku pacjentów z przerzutami do OUN ten aspekt jest istotny, by zwiększać skuteczność leczenia. Nowa technologia odpowiada także na potrzebę personalizowanego leczenia pacjentów chorujących na rzadkie nowotwory z fuzją genu NTRK – przy wprowadzeniu jej do programu lekowego, pacjenci będą mieli dostęp do obu technologii lekowych, które są zarejestrowane w Europie i mogą być stosowane w omawianym wskazaniu. Co więcej pacjenci oczekują poprawy w zakresie diagnostyki molekularnej, już teraz zgłaszają się do naszej Fundacji pacjenci bardziej świadomi, którzy samodzielnie pokrywają koszt badań molekularnych ich nowotworów. Pacjenci z wielką nadzieją liczą na poprawę długości, ale też lepszej jakości życia po zastosowaniu ocenianej terapii na co wskazują wyniki badań klinicznych leku.</i>

<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p><i>Podstawowym problemem jest wciąż dostęp do diagnostyki molekularnej, która mogłaby zwiększyć wykrywalność pacjentów z guzami litymi wykazującymi fuzję genu NTRK. Z informacji dostępnych publicznie wynika, że trwają prace nad wprowadzeniem karty świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie Kompleksowego profilowania genomowego wykonywanego metodą NGS w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi”. Tym bardziej wydaje się zasadne wprowadzanie terapii celowanych, takich jak entrektytib, by zwiększać skuteczność leczenia, przy jednoczesowej poprawie dostępu do diagnostyki.</i></p>
--	---

Eksperti w swoich opiniach odnieśli się również do prośby MZ o weryfikację czy substancje czynne wskazane w załączonym programie lekowym (entrektynib i larotrektynib) można stosować zamiennie (np. w przypadku nadwrażliwości na jedną z nich) lub sekwencyjnie oraz wskazanie czy program lekowy należy uzupełnić o wskazanie maksymalnego, dopuszczalnego odstępu w badaniach monitorujących skuteczność leczenia. W załączonej wersji programu Organ pozostawił dużą swobodę decyzyjną w przedmiotowym zakresie Zespołowi Koordynującemu z uwagi na różnorodny charakter leczonych w programie nowotworów oraz zróżnicowany stan kliniczny pacjentów celem optymalizacji i dostosowania terapii do indywidualnego przypadku każdego kwalifikowanego pacjenta. W tabeli poniżej zestawiono propozycje wskazane przez ankietowanych ekspertów.

Zdania ekspertów nie są spójne. Prof. Jan Styczyński udzielił pozytywnej odpowiedzi na pytanie dot. zamiennego stosowania entrektynibu i larotrektynibu, natomiast według prof. Macieja Krzakowskiego: *nie ma naukowych dowodów na możliwość wymiennego stosowania entrektynibu i larotrektynibu, co jest teoretycznie wykluczone z uwagi na identyczny mechanizm działania obu leków*. W podobnym tonie wypowiedziała się także dr Emilia Filipczyk-Cisarż: *nie znalazłam takich danych w literaturze, wymaga to dalszych badań*.

W ChPL Rozlytrek zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym lek może być stosowany u pacjentów (...) którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK. Ponadto w ChPL (właściwości farmakodynamiczne) podano, że: *Wcześniejsze leczenie innymi lekami hamującymi te same kinazy może powodować powstawanie oporności na entrektynib. Mutacje oporności w domenie kinazy TRK zidentyfikowane po odstawieniu entektynibu obejmują NTRK1 (G595R, G667C) i NTRK3 (G623R, G623E i G623K). Mutacje oporności w domenie kinazy ROS1 zidentyfikowane po przerwaniu stosowania entrektynibu obejmują G2032R, F2004C i F2004I. Nie są znane przyczyny molekularne pierwotnej oporności na entrektynib. W związku z tym nie wiadomo, czy współwystępowanie czynnika onkogennego i fuzji genu NTRK wpływa na skuteczność hamowania TRK*.

Z kolei w ChPL Vitrakvi wskazanie rejestracyjne nie zawiera warunku braku wcześniejszego leczenia inhibitorem NTRK, natomiast w części dot. właściwości farmakodynamicznych leku wskazano, iż: *Zaobserwowano nabyte mutacje oporności po progresji po zastosowaniu inhibitorów TRK. Larotrektynib wykazywał minimalną aktywność w liniach komórkowych z mutacjami punktowymi w domenie kinazy TRKA, w tym klinicznie zidentyfikowaną nabytą mutacją opornościową G595R. Mutacje punktowe w domenie kinazy TRKC z klinicznie zidentyfikowaną nabytą opornością na larotrektynib obejmują G623R, G696A i F617L. Molekularne przyczyny pierwotnej oporności na larotrektynib nie są znane. Nie wiadomo zatem, czy obecność towarzyszącego czynnika onkogennego oprócz fuzji genu NTRK wpływa na skuteczność hamowania TRK*.

Część mutacji wskazanych w ChPL Rozlytrek i Vitrakvi pokrywa się, co sugeruje, że w tych przypadkach stosowanie leków po sobie jest bezzasadne.

W odniesieniu do zamiennego stosowania entrektynibu i larotrektynibu prof. Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, wskazał na 4 publikacje sugerujące taką możliwość. Podkreślił natomiast brak bezpośrednich badań *head-to-head* potwierdzających możliwość stosowania zamiennego.

W publikacji Lanman 2021 przedstawiono opis przypadku 29-letniej kobiety, u której w 2015 r. zdiagnozowano niezróżnicowanego mięsaka macicy z obecną fuzją NTRK. Pacjentka została poddana resekcji, następnie była leczona chemioterapią w połączeniu z radioterapią. W 2016 r. u pacjentki zdiagnozowano przerzuty do płuc. Po zastosowaniu larotrektynibu w ramach badania klinicznego LOXO-TRK-1 (w 2017 r.) pacjentka osiągnęła pełną odpowiedź (CR). W 2020 r. pacjentka trafiła do szpitala w stanie splątania psychicznego z aktywnymi drgawkami. W obrazie MRI zdiagnozowano leptooponowo-rzeniową progresję mięsaka, po czym zdecydowano o przeprowadzeniu radioterapii mózgu. Autorzy publikacji zwrócili uwagę na możliwą niewystarczającą penetrację leków przez barierę krew-mózg, co może przyczynić się do niepełnej odpowiedzi OUN w przypadku przerzutów do mózgu. Autorzy publikacji na podstawie odnalezionych badań *in vivo* i *in vitro* potwierdzających wyższą ekspozycję OUN na entrektynib (ENT), zdecydowali o zmianie terapii. Po miesiącu leczenia entrektynibem doszło do progresji, po czym pacjentka została objęta opieką hospicjum. Autorzy wskazują na skuteczność inhibitorów TRK w rzadkich i agresywnych nowotworach. Podkreślają oni również, że izolowana progresja OUN może wystąpić w przypadku niepełnej penetracji leku przez barierę krew-mózg, niezgodność w profilach molekularnych pomiędzy tkankami OUN oraz tkankami obwodowymi, a także w przypadku rozwoju oporności na inhibitory NTRK. Ze względu na podejrzenie niezidentyfikowanego mechanizmu oporności na inhibitory TRK I. generacji, u pacjentki rozważano podanie inhibitora II. generacji (selitrektynibu) ze względów humanitarnych.

Pozostałe 3 publikacje wskazane przez eksperta tj.: Harada 2021, Xiang 2023 i Kojadovic 2021 odnoszą się głównie do mechanizmów oporności na inhibitory TRK I generacji (entrektynib i larotrektynib) i rozwoju badań nad inhibitorami II generacji. Odniesiono się do kwestii wyboru terapii w przypadku guzów litych z fuzją genu NTRK. Autorzy publikacji prezentują podejście zgodne z wytycznymi klinicznymi wskazując, że w przypadku guzów z fuzją genu NTRK, można zastosować entrektynib lub larotrektynib. Nie odniesiono się do kwestii stosowania sekwencyjnego tych leków.

W przypadku pytania MZ o uzupełnienie treści PL o maksymalny, dopuszczalny odstęp w badaniach monitorujących skuteczność leczenia, dr Emilia Filipczyk-Cisarż zaproponowała wykonywanie badań obrazowych co 8 tygodni, pozostali dwaj eksperci (prof. Jan Styczyński i prof. Maciej Krzakowski) są odmiennego zdania i proponują nie wprowadzać takiego zapisu. Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Opinie ekspertów dotyczące dodatkowych pytań MZ

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż
Czy produkty lecznicze Rozlytrek (entrektytib) oraz Vitrakvi (larotrektytib) można stosować zamiennie (np. w przypadku nadwrażliwości na jeden z nich) lub sekwencyjnie?	<i>TAK. Takie sugestie wynikają z opublikowanych raportów. Przykłady publikacji sugerujących możliwość zamiennego stosowania larotrektytibu i entrektytibu to¹³: Żadna z tych prac nie odnosi się bezpośrednio do dzieci. Nie ma też żadnych bezpośrednich badań „head-to-head” potwierdzających możliwość stosowania zamiennego.</i>	<i>Nie ma naukowych dowodów na możliwość wymiennego stosowania entrektytibu i larotrektytibu, co jest teoretycznie wykluczone z uwagi na identyczny mechanizm działania obu leków.</i>	<i>Nie znalazłam takich danych w literaturze, wymaga to dalszych badań.</i>
Czy program lekowy należy uzupełnić o wskazanie maksymalnego, dopuszczalnego odstępu w badaniach monitorujących skuteczność leczenia?	<i>Proponuję nie wprowadzać takiego zapisu. Sytuacje kliniczne w onkologii są nieprzewidywalne.</i>	<i>Nie.</i>	<i>Badania obrazowe co 8 tygodni.</i>

3.4. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r.¹⁴ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023, poz. 48), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w analogicznym jak oceniane wskazaniu, ale u dorosłych pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) jest larotrektytib w ramach programu lekowego B.144 „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)” od 1 marca 2023 r.

3.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Rozlytrek (entrektytib) stosowanego w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin wskazał BSC, rozumiane jako zbiór opcji terapeutycznych, zastosowanych jako ostatnie przed rozpoczęciem terapii entrektytibem. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

¹³ Publikacje wskazane przez eksperta: 1. NTRK fusions in lung cancer: From biology to therapy. Harada G, Santini FC, Wilhelm C, Drlon A. Lung Cancer. 2021 Nov;161:108-113. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.09.005. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34563714,

2. Targeting TRK: A fast-tracked application of precision oncology and future directions. Kojadinovic A, Laderian B, Mundi PS. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Sep;165:103451. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103451. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34389458,

3. Switch type I to type II TRK inh bitors for combating clinical resistance induced by xDFG mutation for cancer therapy. Xiang S, Wang J, Huang H, Wang Z, Song X, Zhou Y, Jin F, He X, Zhang ZM, Tu Z, Ding K, Zhang Z, Lu X. Eur J Med Chem. 2023 Jan 5;245(Pt 1):114899. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114899. Epub 2022 Nov 12. PMID: 36410169,

4. Isolated Leptomeningeal Progression in a Patient with NTRK Fusion+ Uterine Sarcoma: A Case Report. Lanman T, Hayden Gephart M, Bui N, Toland A, Nagpal S. Case Rep Oncol. 2021 Dec 27;14(3):1841-1846. doi: 10.1159/000521158. eCollection 2021 Sep-Dec. PMID: 35111018

¹⁴ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r>

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Mięsak kości: cyklofosfamid; winkrystyna; ifosfamid; etopozyd; doksorubicyna; • Mięsak GIST: regorafenib; sorafen b; • Mięsaki inne niż GIST: trabektedyna; pazopanib; • NDRP: atezolizumab; niwolumab; nintedanib+docetaksel; docetaksel; pemetreksed; • Rak tarczycy: sorafenib; wandetan b. • Guzy ginekologiczne (rak jajnika i rak trzonu macicy): bewacyzumab + paklitaksel (oporny na platynę rak jajnika); bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel lub gemcytabina lub doksorubicyna liposomalna (wrażliwy na platynę rak jajnika). • Rak piersi: winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, doksorubicyna, epirubicyna; kapecytabina. • Rak jelita grubego: triflurydyna z typiracylem. • Rak żołądka: ramucyrumab i paklitaksel; docetaksel; paklitaksel; irynotekan; fluorouracyl i irynotekan. • Rak połączenia przełykowo-żołądkowego: niwolumab. • Rak wątrobowokomórkowy: kabozantynib. • Rak trzustki: gemcytabina; kapecytabina; FOLFIRINOX; nab-paklitaksel + gemcytabina ± cisplatyna; oksaliplatyna + fluorouracyl ± leukoworyna; fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan. • Rak neuroendokryny: ewerolimusz; sunitynib; lanreotyd; oktreotyd; temozolomid ± kapecytabina. • Rak dróg żółciowych: cisplatyna + gemcytabina; gemcytabina + fluorouracyl; oksaliplatyna + fluorouracyl + leukoworyna. • Rak ślinianek: cisplatyna + winorelbina; cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid; karboplatyna + paklitaksel. • Nowotwory głowy i szyi: niwolumab; pembrolizumab w monoterapii; pembrolizumab w skojarzeniu z pochodnymi platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i 5-FU. • CUP: fluorouracyl. • Guz nadnerczy: mitotan, mitotan + EDP. • Nowotwory męskich narządów płciowych: rak prostaty – docetaksel, docetaksel + karboplatyna; rak prącia - cisplatyna + 5-FU ± paklitaksel, metotreksat. • Neuroblastoma: topotekan + cyklofosfamid; topotekan + etopozyd; temozolomid + irynotekanem; dinutuksymab; pleryksafor (w przypadku przeszczepienia komórek macierzystych). • Guzy OUN (populacja pediatryczna): temozolomid; deksametazon. • Guzy zewnątrzczaszkowe – populacja pediatryczna: trabektedyna (mięsaki); ipilimumab i dakarbazyna (czerniak). 	<p><i>Wybrane (...) 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 entrektyntibu 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.</i></p> <p><i>Warto podkreślić, że w przypadku BSC (komparator zbiorczy) podejście jest zależne od klasyfikacji nowotworu opartej na tkance/narządzie 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.</i></p> <p><i>Równocześnie kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, obejmują: „ [redacted] ”. 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 zadowalających 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 entrektyntibem 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.</i></p> <p><i>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 entrektyntibem.</i></p>	<p>Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora przez wnioskodawcę należy uznać za wątpliwy.</p> <p>Szczegółowy komentarz przedstawiono pod tabelą.</p>

Skróty: CUP - nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym; FOLFIRINOX – schemat: fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan + oksaliplatyna; EDP - skojarzenie etopozydu, doksorubicyny i cisplatyny; GIST – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal Stromal Tumor*); NDRP – niedrobnokomórkowy nowotwór płuca (ang. *non-small cell lung carcinoma*); NTRK – gen kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*)

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu Rozlytrek (entrektytib) w analizowanym wskazaniu obrał technologie lekowe finansowane w Polsce, zalecane przez wytyczne i stosowane w różnych guzach litych w końcowych liniach leczenia. Wskazując wybór opcji pozycjonowanych w wytycznych na końcowych liniach leczenia, sugeruje, iż lek będzie stosowany na końcowych etapach terapii i zastąpi częściowo dotychczasowe opcje. Należy zauważyć, że kryteria włączenia do projektu PL obejmują m.in. [REDACTED]

[REDACTED] wskazując jako komparator leczenie aktywne, podczas gdy zdaniem analityków Agencji terapie uznawane za skuteczne w danym wskazaniu nie mogą stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii, a jako technologię opcjonalną dla produktu Rozlytrek na dzień złożenia wniosku należy przyjąć najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care), rozumiane jako leczenie paliatywne. Również zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję, prof. Macieja Krzakowskiego i dr n. med. Emilię Filipczyk-Cisarż,

Należy też zaznaczyć, że [REDACTED],

co ostatecznie dopuszcza szeroką interpretację i nie sposób ustalić, w jaki sposób to kryterium będzie interpretowane i weryfikowane w praktyce.

Ponadto, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r.¹⁵ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023, poz. 48), finansowany w analogicznym jak oceniane wskazaniu, ale wyłącznie u dorosłych pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) jest od 1 marca 2023 r. larotrektytib (w ramach programu lekowego B.144 „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”). Jak wskazali w swoich opiniach ankietowani eksperci (szczegóły przedstawiono w rozdz. 8), larotrektytib będzie dzielił się z entrektytibem rynkiem i w chwili obecnej jest jedynym aktywnym komparatorem dla entrektytibu. Nie został on jednak uwzględniony w analizach HTA przez wnioskodawcę, z uwagi na to, że wszedł do refundacji po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Rozlytrek.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę na brak zgodności komparatorów pomiędzy analizami. W analizie problemu decyzyjnego wnioskodawca scharakteryzował komparatory dla wnioskowanego entrektytibu jako substancje refundowane w Polsce i wymieniane przez wytyczne – terapie stosowane na ostatnich liniach leczenia (szczegółowy spis wybranych komparatorów znajduje się na str. 153-165 APD wnioskodawcy. W analizie klinicznej przyjęto, iż komparatorami są terapie systemowe stosowane jako ostatnia linia przed włączeniem pacjentów do badania klinicznego, należy zaznaczyć, że były to również terapie nierefundowane w Polsce (dot. populacji stosującej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową przed rozpoczęciem leczenia entrektytibu, brak jest natomiast informacji dot. rodzaju substancji stosowanych w analizowanej podgrupie pacjentów z udokumentowaną progresją choroby). Natomiast w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniono jedynie wybrane substancje refundowane w Polsce i wymieniane przez wytyczne, jako terapie stosowane na ostatnich liniach leczenia.

W szczególności należy podkreślić, że brak możliwości wyznaczenia zamkniętego katalogu komparatorów w przypadku podejścia zaprezentowanego przez wnioskodawcę ma bardzo poważne konsekwencje dla analizy wpływu na budżet, gdzie konieczne jest wskazanie, które technologie będą zastępowane w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, co jest kluczowe dla szacowania kosztów inkrementalnych.

¹⁵ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy klinicznej (AKL).

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Rozlytrek (entrektytib) stosowanego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK), u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały, lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą, oraz dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dwuetapowo. W pierwszej kolejności poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych dotyczących porównania wnioskowanej terapii z obranym komparatorem. W drugim etapie przeszukano bazy dodatkowe: stronę EMA (pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy) oraz inne bazy dodatkowe (pod kątem informacji uzupełniających analizę bezpieczeństwa). W odpowiedzi na uwagę Agencji dot. braku danych efektywności praktycznej entrektytibu, wnioskodawca uzupełnił te dane w oparciu o pojedyncze przypadki lub serie przypadków

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p><i>Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starsi z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz</i> <i>którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK;</i> <i>dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych.</i> <p><i>Charakterystyka populacji docelowej szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</i></p>	<i>Niezgodna z kryteriami włączenia</i>	Populacja zgodna z zarejestrowaną, ale różni się od wnioskowanej. Komentarz w rozdz. 4.1.3.3 AWA.
Interwencja	<p><i>Entrektytib (Rozlytrek)</i></p> <p><i>Dawkowanie zgodnie z ChPL Rozlytrek:</i></p> <p><i>Dorośli: 600 mg p.o. raz na dobę, kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</i></p> <p><i>Dzieci i młodzież: 300 mg/m² powierzchni ciała (BSA) raz na dobę:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>od 1,11 m² do 1,50 m² BSA – dawka 400mg raz na dobę;</i> <i>≥1,51 m² BSA – dawka 600 mg raz na dobę;</i> <p><i>kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</i></p>	<i>Niezgodna z kryteriami włączenia</i>	Brak uwag.
Komparator ¹⁶	<p><i>BSC definiowane jako zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych.</i></p> <p><i>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy</i></p>	<i>n/d</i>	Komentarz w rozdz. 3.5 i pod tabelą.

¹⁶ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<i>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</i> <ul style="list-style-type: none"> • OS; • PFS; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	n/d	Brak uwag.
	<i>Bazy dodatkowe: Profil bezpieczeństwa.</i>	<i>Bazy dodatkowe: Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.</i>	
Metodyka	<i>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz)</i>	Niezgodne z kryteriami włączenia	Brak uwag.
	<i>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</i>		
	<i>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</i>		
	<i>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</i>		
	<i>Publikacje pełnotekstowe</i> <i>Komentarz: dopuszczono możliwość włączenia abstraktów konferencyjnych w celu uzupełnienia wyników analizy, jednak wyłącznie w przypadku, kiedy abstrakt zawierał dane dla większej liczby chorych niż ta, dla której przedstawiono w niniejszej analizie (dane z innych źródeł).</i>	<i>Badania nieopublikowane w pełnym tekście, w tym abstrakty konferencyjne dotyczące analiz dla poszczególnych, wybranych podgrup guzów.</i>	
	<i>Publikacje w językach: polskim, angielskim</i>	<i>Publikacje w językach innych niż polski, angielski</i>	
	<i>Strona EMA: Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazy głównych.</i>	<i>Strona EMA: Niezgodne z założeniami.</i>	
<i>Bazy dodatkowe: Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.</i>	Inne niż wymienione		

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); n/d – nie dotyczy; OS – czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression free survival*)

diagnostyka w kierunku fuzji tych genów, wciąż nie jest standardową praktyką.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, rejestrów badań

klinicznych (National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register). Przeszukano także strony internetowe wybranych agencji rządowych EMA, europejską bazę danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC oraz odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 01.02.2023 r. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził przeszukanie baz po dacie złożenia wniosku (07.06.2023 r.) celem uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo Agencji OT.423.1.20.2023.4.AS ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 27.05.2023 r., odnaleziono badanie lannantuono 2022 oraz Garcia-Foncillas 2022. W odpowiedzi na uwagę Agencji dot. braku włączenia przeglądu systematycznego lannantuono 2022, wnioskodawca wyjaśnił, że nie włączył go z uwagi na to, iż „wnioski w przeglądzie systematycznym lannantuono 2022 przedstawiono dla populacji leczonej inhibitorami kinazy receptora tropomiozyny, tj. łącznie dla entrektytibu i larotrektytibu”. Natomiast w odniesieniu do badania Garcia-Foncillas 2022 (porównanie MAIC skuteczności i bezpieczeństwa larotrektytibu i entrektytibu) wnioskodawca nie przedstawił jego wyników, wskazując na ograniczenia tego badania oraz fakt, iż uwzględniono w nim wyniki dla ENT z krótszego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 31.10.2018 r.) niż zaprezentowane w AKL wnioskodawcy. Należy jednak podkreślić, że badanie to stanowi dostępne źródło informacji dotyczące porównania larotrektytibu i entrektytibu, w związku z czym analitycy Agencji odnieśli się do jego wyników w rozdz. 4.3 AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono cztery jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte badania I (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-NG) oraz II fazy (STARTRK-2, STARTRK-NG) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa entrektytibu u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK). W AKL przedstawiono wyniki analizy zbiorczej¹⁸ danych pochodzących z badań ALKA-372-001, STARTRK 1, STARTRK-2 (Demetri 2022, [redacted]). Dane dla populacji pediatrycznej pochodzą z badania STARTRK-NG.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych, wnioskodawca zidentyfikował 1 przegląd systematyczny Chu 2020, 5 publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa i stosunku korzyści do ryzyka analizowanej terapii (EMA 2020, ChPL Rozlytrek, FDA 2022, ADRReports 2023 i WHO UMC 2023) i 1 opracowanie dotyczące retrospektywnej analizy wewnątrzgrupowej (Krebs 2021) stanowiące uzupełnienie badania STARTRK-2. W opracowaniu Krebs 2021 porównano skuteczność entrektytibu względem ostatniej stosowanej przez uczestników badania terapii systemowej (BSC, rozumianej jako komparator zbiorczy). Do analizy wewnątrzgrupowej w Krebs 2021 włączono chorych z potwierdzoną fuzją NTRK uczestniczących w badaniu STARTRK-2. Ze względu na włączenie do analizy opracowania Krebs 2021, [redacted]

Do przeglądu włączono również [redacted] stanowiące uzupełnienie analizowanych badań (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2, STARTRK-NG) oraz 22 badania będące opisem pojedynczych przypadków bądź serią przypadków opisujących chorych z guzami litymi z potwierdzoną obecnością fuzji NTRK leczonych entrektytibem w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (szczegóły dot. badań przedstawiono w AKL Wnioskodawcy, str. 164-170)

Do analizy włączono także [redacted]: abstrakt konferencyjny Cho 2023 (wyniki analizy zbiorczej badań ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2 dla podgrupy chorych z NDRP) oraz [redacted].

¹⁸ Do zbiorczej analizy skuteczności włączono dorosłych chorych z guzami litymi wykazującymi obecność fuzji genu NTRK w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, z chorobą mierzalną przy użyciu kryteriów RECIST (wersja 1.1), którzy zostali poddani obserwacji kontrolnej trwającej co najmniej 6 lub co najmniej 12 miesięcy od przyjęcia pierwszej dawki produktu leczniczego Rozlytrek i którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TRK, w tym chorych ze zmianami w OUN przed rozpoczęciem leczenia, stosujących entrektytib w poszczególnych dawkach.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 i STARTRK-NG. Szczegółowa charakterystyka wymienionych badań znajduje się w rozdz.10.8 analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 i STARTRK-NG włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ALKA-372-001 (Demetri 2022, Źródło finansowania: Ignyta/F Hoffmann-La Roche)</p>	<p>Typ badania: jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe (2 ośrodki z Włoch), krajowe, otwarte badanie I fazy</p> <p>Okres obserwacji [mies.]: 26.10.2012 r. – 27.03.2018 r.</p> <p>Interwencja badana: Entrektytib w postaci kapsulek lub tabletek w dawce 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg, 1200 mg lub 1600 mg (w schemacie eskalacji dawki 3+3).</p> <p>Entrektytib podawano w schemacie dawek przerywanych lub ciągłych. 4-tyg. cykle leczenia. Leczenie kontynuowano do: progresji choroby udokumentowanej radiologicznie, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p>Leczenie wspomagające obejmowało: G-CSF lub erytropoetynę, inhibitory receptora H2 lub leki zobojętniające sok żołądkowy (o krótkim czasie półtrwania), paliatywna radioterapia, leki przeciwbiegunkowe, terapia poprawiająca samopoczucie, leki przeciwpadaczkowe nie indukujące enzymów, czynniki wzrostu komórek krwi</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy ≥ 18 r.ż.; • zaawansowane lub przerzutowe guzy lite potwierdzone histologicznie lub cytologicznie, ze zmianami w genie TRKA, TRKB, TRKC, ROS1 lub ALK, u chorych, u których nie jest dostępna alternatywna, skuteczna, standardowa terapia lub jeśli standardowa terapia jest uważana za nieodpowiednią lub chory nie wyraża zgody na jej stosowanie; • dostępność tkanki guza do analizy; • dozwolona jest wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, z wyjątkiem inhibitorów TRK, ROS1 lub ALK (wyłącznie chorzy z NDRP) u chorych z guzami, u których występują zmiany molekularne stanowiące kryterium włączenia do badania. Czas, który upłynął od zakończenia leczenia powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie lub w przypadku braku toksyczności pięć okresów półtrwania leku (w przypadku nitrozomoczników, mitomycyny C i doksorubicyny liposomalnej ≥ 6 tygodni); • dozwolone jest włączenie chorych z kontrolowanymi, bezobjawowymi, przerzutami do OUN. Dozwolone jest także leczenie zapobiegające padaczkom, jeśli nie obejmuje leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy. Do badania kwalifikują się chorzy niewymagający stosowania sterydów lub wymagający stosowania sterydów w stałej dawce (≤ 4 mg/dzień deksametazonu lub równoważnika deksametazonu) przez ≥ 2 tygodnie; • ustąpienia wszystkich efektów toksycznych uprzednio stosowanej terapii (z wykluczeniem łysienia) o stopniu nasilenia ≤ 1 wg kryterium NCI CTCAE; • dozwolona jest wcześniejsza radioterapia pod warunkiem, że naświetlono $\leq 25\%$ rezerwy szpiku kostnego; • stan sprawności w skali ECOG ≤ 2; • oczekiwana długość życia ≥ 3 miesięcy. <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w innym badaniu klinicznym; • drugi, aktywny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka skóry (podstawkomórkowy lub płaskonabłonkowy) i/lub raka szyjki macicy in situ potwierdzonego za pomocą biopsji stożka szyjki macicy i/lub powierzchniowego raka pęcherza moczowego. Chorzy, u których stwierdzono inne nowotwory złośliwe mogą zostać włączeni do badania, 	<ul style="list-style-type: none"> • PFS – przeżycie wolne od progresji wg oceny badacza; • OS – przeżycie całkowite; • ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>jeśli zostali wyleczeni ≥ 5 lat przed rozpoczęciem badania</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [redacted] 	
<p>STARTRK-1 (Demetri 2022, [redacted])</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ignyta/F Hoffmann-La Roche</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, eksperymentalne, nierandomizowane, wieloośrodkowe (10 ośrodków w 3 krajach), międzynarodowe, otwarte badanie I fazy</p> <p><u>Okres obserwacji [mies.]:</u> 07.08.2014 r. – 10.05.2018 r.</p> <p><u>Interwencja badana</u></p> <p>Entrektytib w postaci kapsułek lub tabletek w dawkach 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg lub 800 mg (schemat eskalacji dawki 3+3).</p> <p>Entrektytib podawano w schemacie dawek przerywanych lub ciągłych. 4-tyg. cykle leczenia. Leczenie kontynuowano do: progresji choroby udokumentowanej radiologicznie, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p><u>Leczenie wspomagające obejmowało:</u> G-CSF lub erytropoetynę, inhibitory receptora H2 lub leki zobojeźniające sok żołądkowy (o krótkim czasie półtrwania), paliatywna radioterapia, leki przeciwbiegunkowe, terapia poprawiająca samopoczucie, leki przeciwwymiotne, leki przeciwbiegunkowe, glikokortykosteroidy w przypadku zapalenia płuc.</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy ≥ 18 r.ż.; • miejscowo zaawansowane lub przerzutowe guzy lite potwierdzone histologicznie lub cytologicznie, ze zmianami w genie NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 lub ALK; • obecność zmian mierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; • dozwolona jest wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, w tym kryzotynib, cerytynib oraz leki badane; • dozwolona jest wcześniejsza radioterapia; • dozwolone jest włączenie chorych z kontrolowanymi, bezobjawowymi, przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego; • ustąpienia wszystkich efektów toksycznych uprzednio stosowanej terapii (z wykluczeniem łysienia) o stopniu nasilenia ≤ 1 wg kryterium NCI CTCAE; • stan sprawności wg skali ECOG ≤ 2; • oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące. <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w innym badaniu klinicznym; • wcześniejsze leczenie entrektytibem; • stopień zaawansowania neuropatii obwodowej ≥ 2. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [redacted] 	<ul style="list-style-type: none"> • PFS – przeżycie wolne od progresji wg oceny badacza • OS – przeżycie całkowite • ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie • jakość życia • profil bezpieczeństwa
<p>STARTRK-2 (Demetri 2022, [redacted])</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ignyta/F Hoffmann-La Roche</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe (ponad 150 ośrodków w 15 krajach), międzynarodowe, otwarte badanie II fazy</p> <p><u>Okres obserwacji [mies.]:</u> 19.11.2015 r. – rekrutacja do badania klinicznego nadal trwa.</p> <p><u>Interwencja badana</u></p> <p>Entrektytib w postaci kapsułek w dawce 600 mg (3 kapsułki 200 mg na dobę), badanie koszykowe.</p> <p>Entrektytib podawano w schemacie dawek ciągłych; 4-tyg. cykle leczenia. Leczenie kontynuowano do: progresji choroby udokumentowanej radiologicznie, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p><u>Leczenie wspomagające obejmowało:</u> G-CSF lub erytropoetynę, inhibitory receptora H2 lub leki zobojeźniające sok żołądkowy (o krótkim czasie półtrwania),</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowane lub przerzutowe guzy lite potwierdzone histologicznie lub cytologicznie, ze zmianami w genie NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 lub ALK. Chorzy, u których rozpoznano chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, u których występuje rearanżacja genu stanowiącego kryterium włączenia do analizy, mogą kwalifikować się do badania pod warunkiem spełnienia wszystkich innych kryteriów włączenia / wyłączenia; • w przypadku chorych włączonych do badania, u których rozpoznanie wykonano za pomocą lokalnych badań molekularnych wymagane jest zgłoszenie archiwalnej lub świeżej tkanki nowotworowej (z wyjątkiem, gdy jest to przeciwwskazane medycznie) do niezależnego centralnego badania molekularnego w laboratorium Ignyta CLIA; • mierzalna lub możliwa do oceny choroba; 	<ul style="list-style-type: none"> • PFS – przeżycie wolne od progresji wg oceny badacza • OS – przeżycie całkowite • ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie • jakość życia • profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>paliatywna radioterapia, leki przeciwbiegunkowe, terapia poprawiająca samopoczucie, leki przeciwpadaczkowe nieidukujące enzymów leki przeciwbiegunkowe, glikokortykosteroidy w przypadku zapalenia płuc, bisfosfoniany i denosumab w przypadku leczenia przerzutów do kości lub leczenia osteoporozy/osteopenii.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>dozwolone jest włączenie chorych z bezobjawowymi lub wcześniej leczonymi i kontrolowanymi przerzutami do OUN;</i> • <i>dozwolona jest wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (z wykluczeniem inhibitorów TRK, ROS1 lub ALK). Wcześniejsze leczenie kryzotylibem jest dozwolone u chorych z NDRP z rearanżacją ALK lub ROS1, u których wystąpiła jedynie progresja choroby w obrębie OUN. Inne inhibitory ALK są zabronione;</i> • <i>w przypadku chorych, którzy uprzednio stosowali chemioterapię lub drobnocząsteczkową terapię celowaną molekularnie od zakończenia leczenia musi upłynąć co najmniej 2 tygodnie lub pięć okresów półtrwania, w zależności od tego, który okres jest krótszy. W przypadku terapii z wykorzystaniem przeciwciał okres ten wynosi co najmniej 4 tygodnie;</i> • <i>dozwolona jest wcześniejsza radioterapia, jeśli upłynęło >14 dni od zakończenia leczenia;</i> • <i>stan sprawności wg skali ECOG ≤2;</i> • <i>oczekiwana długość życia ≥4 tygodnie;</i> • <i>odpowiednie funkcje narządów zdefiniowane zgodnie z protokołem (m.in. nerek, wątroby);</i> • <i>zdolność do poknięcia entrektylibu w całości.</i> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>udział w innym badaniu klinicznym;</i> • <i>wcześniejsze nowotwory w wywiadzie, które mogłyby wpłynąć na ocenę bezpieczeństwa i skuteczności badanej terapii;</i> • <i>niecałkowita rekonwalescencja po operacji;</i> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • [redacted] 	
<p>STARTRK-NG (Desai 2022, [redacted]) <u>Źródło finansowania:</u> F Hoffmann-La Roche</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, eksperymentalne, nierandomizowane, wieloośrodkowe (34 ośrodki w 7 krajów), międzynarodowe, otwarte badanie I/II i II fazy;</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> zgodnie z protokołem analizę śródkresową dla danych dotyczących skuteczności przeprowadzono po włączeniu ≥10 chorych i zakończeniu 6-miesięcznego okresu obserwacji dla każdej kohorty. Mediana okresu obserwacji dla daty odcięcia 17 września 2020 r. to 26,4 miesiący (95% CI 12,9; 31,3); [redacted]</p> <p><u>Interwencja badana:</u></p> <p><u>Entrektylib</u> podawany doustnie z pożywieniem, raz dziennie w cyklach 28-dniowych, przestrzeganie protokołu leczenia dokumentowano w dzienniczku leczenia.</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>wiek <22 r.ż. – po poprawce do protokołu nr 8 (z 17 grudnia 2019 r.) rekrutacja została ograniczona do:</i> <ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>chorych w wieku <18 lat; i obejmowała chorych bez zadowolających opcji leczenia; lub chorych, u których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą w tym chorych nowo zdiagnozowanych;</i> • <i>nawracająca lub oporna na leczenie (brak odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu) choroba;</i> • <i>wynik sprawności wg skali Lansky'ego lub Karnofsky'ego ≥60%;</i> • <i>oczekiwana długość życia ≥4 tygodnie;</i> • <i>odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby, nerek, serca i układu nerwowego;</i> • <i>zdolność do polykania kapsułek entrektylibu w całości;</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>odpowiedź na leczenie</i> • <i>czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</i> • <i>czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR)</i> • <i>profil bezpieczeństwa</i>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Zezwolono na maksymalnie dwukrotne zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia (TRAE). Po zakończeniu fazy I rozpoczęto fazę II.</p> <p><u>Faza z eskalacją dawki (faza I/IIb):</u></p> <p>W fazie 1 chorych włączano przy użyciu schematu 3 + 3 w celu przydzielania do grup stosujących 4 dawki entrektyntibu (250, 400, 550, 750 mg/m²) i określenia maksymalnej tolerowanej dawki (MTD).</p> <p>Kohorta A obejmowała 4 grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> grupa ENT 250 mg/m² (3 chorych); grupa ENT 400 mg/m² (3 chorych); grupa ENT 550 mg/m² (7 chorych); grupa ENT 750 mg/m² (3 chorych); <p><u>Faza rozszerzona badania (faza II)</u></p> <p>Kohorta B – chorzy z pierwotnym guzem OUN z fuzją genu NTRK lub ROS1, dawka 550 mg/m² (F1) lub 300 mg/m² (F06), 11 chorych;</p> <p>Kohorta C – chorzy z nerwiakiem zarodkowym, dawka 550 mg/m² (F1), 3 chorych;</p> <p>Kohorta D – chorzy z zewnątrzczaszkowym guzem litym z fuzją genu NTRK lub ROS1, dawka 550 mg/m² (F1) lub 300 mg/m² (F06), 4 chorych;</p> <p>Kohorta E – chorzy niezdolni do połknięcia nienaruszonych kapsulek, dawka 400 mg/m² (F1), 9 chorych.</p> <p>MTD podawano chorym włączonym w fazie II do kohort B-D. Chorzy w kohorcie E otrzymali dawkę o 1 poziom poniżej MTD podczas cyklu 1, a następnie mogli zwiększyć dawkę do MTD. W przypadku braku postępującej choroby (PD) lub toksyczności wymagającej przerwania leczenia nie określono maksymalnej liczby cykli leczenia. Kohorty C i E zostały zamknięte, a chorych z kohorty E połączono w kohorty B lub D.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> nie wskazano.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ustąpienie działania toksycznego po uprzednio stosowanej terapii, w wystarczającym stopniu, by spełnić kryteria kwalifikacji; w przypadku wcześniejszego leczenia inh bitorami TRK, ROS1 lub ALK, chorzy kwalifikowali się tylko do fazy 1; mierzalną (lub możliwą do oceny) chorobę na początku badania według kryteriów oceny RECIST v1.116, RANO lub chorobę możliwą do oceny według skali Curie; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> aktywne zakażenie; ciąża lub karmienie piersią; przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy w wywiadzie. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>(data odcięcia danych: 17.09.2020 r.):</p> <ul style="list-style-type: none"> 43 pacjentów; mediana wieku 7 lat (2 mies.; 20 lat) 15 pacjentów z fuzją genu NTRK <p>Do grupy badanej zostali włączeni pacjenci z następującym rozpoznaniem nowotworu:</p> <ul style="list-style-type: none"> zewnątrzczaszkowe guzy lite (włókniakomięsak typu niemowlęcego, mięśniakowłókniak typu niemowlęcego, czerniak, gruczolakorak ślinianki, mięsak wrzecionowatokomórkowy, guz miofibroblastyczny, miof bromatoza noworodków) pierwotne guzy OUN (glejak, gwieździak, glejak zwojowokomórkowy, nabłonkowy nowotwór glejowy, rdzeniak, glejak o wysokim stopniu złośliwości, glejak NOS, zwojak złośliwy, nerwiak zarodkowy). 	

Skróty: ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*); ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; CTCAE – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); ECOG – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*); n/d – nie dotyczy; G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*); NDRP; NCI CTCAE – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu ds. Raka (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*); OS – czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*); ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression free survival*); RECIST – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe/kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*); ROS – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS (ang. *proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS*); RTG – badanie rentgenowskie; TRK - receptory kinazy receptora tropomyozyny

W publikacji Krebs 2021, na podstawie danych z badania STARTRK-2, porównano skuteczność terapii entrektyntibem w populacji dorosłych chorych z guzami litymi wykazującymi fuzję NTRK względem terapii systemowej stosowanej jako ostatnia linia przed włączeniem pacjentów do badania klinicznego. W analizie chorzy spełniający kryteria włączenia do badania klinicznego zostali pogrupowani według wcześniejszej terapii systemowej i odpowiedzi na leczenie. Analizę otrzymanych wyników przeprowadzono za pomocą porównania wewnątrzgrupowego. Autorzy badania przeprowadzili analizę jakościową, bez liczenia różnic w wynikach pomiędzy badanymi kohortami. U chorych włączonych do badania, wcześniejsza terapia systemowa obejmowała chemioterapię, immunoterapię i terapię hormonalną. Terapie te stosowano w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. W nawiązaniu do kryteriów kwalifikacji do programu lekowego (tj. „nowotwór w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym lub nowotwór, w przypadku którego

Wnioskodawca jako komparator wskazał ostatnie linie leczenia zastosowane u chorych przed podaniem entrektytibu. W związku z tym, jako BSC uznano terapię systemową stosowaną bezpośrednio przed leczeniem entrektytibem. W badaniu Krebs 2021 populację stanowiło 71 chorych podzielonych na 3 kohorty: chorych z co najmniej jedną terapią BSC w wywiadzie (N=51, z udokumentowaną progresją choroby (N=38), bez udokumentowanej progresji choroby w wywiadzie (N=13)), chorych bez leczenia BSC w wywiadzie (N=20).

W analizie przedstawiono dane dla data odcięcia: 31.10.2018 r. (mediana czasu obserwacji 14,2 mies.) z publikacji Krebs 2021.

W badaniu tym oceniono wskaźnik GMI, który został zdefiniowany jako stosunek przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla entrektytibu do czasu do przerwania leczenia (TTD) w ramach ostatniej wcześniejszej terapii. Wynik $GMI \geq 1,3$ wskazywał na istotną klinicznie poprawę OS w przypadku stosowania entrektytibu.

W poniższych tabelach przedstawiono definicje analizowanych punktów końcowych oraz charakterystykę kwestionariuszy wykorzystanych do oceny jakości życia pacjentów w badaniach ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2, STARTRK-NG i publikacji Krebs 2021.

Tabela 13 Charakterystyka analizowanych punktów końcowych w badaniach ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2, STARTRK-NG i publikacji Krebs 2021 (Źródło: AKL wnioskodawcy)

Odpowiedź	Badanie	Definicja
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR)	STARTRK-1 STARTRK-2 STARTRK-NG ALKA-372-001 Krebs 2021	Wskaźnik ORR definiowano jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową odpowiedzią (PR). Analizę ORR wykonano na podstawie oceny niezależnej, zaślepionej komisji (wg kryteriów RECIST 1.1). Odsetek uzyskania odpowiedzi wynoszący co najmniej 30% uznano za istotny klinicznie. W badaniach STARTRK-1, STARTRK-2 i ALKA-372-001 ocenę wszystkich zidentyfikowanych miejsc zmienionych chorobowo (w tym mózgu, jeśli dotyczy) wykonano za pomocą CT lub MRI pod koniec cyklu 1. (po 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia) i co następne 2 cykle (co 8 tyg.). W badaniu STARTRK-NG oceny dokonywano ≥ 28 dni po odnotowaniu początkowej odpowiedzi. Badania fizykalne i rutynowe badania laboratoryjne przeprowadzano co tydzień podczas cyklu 1., co 2 tygodnie podczas cykli 2.-6. oraz na początku każdego kolejnego cyklu. Elektrokardiogramy były wykonywane podczas badań przesiewowych, przed i po pierwszej dawce w cyklu 1., przed dawką w cyklu 1., w 22 dniu i w 1. dniu cykli 2.-6. oraz na zakończenie leczenia. W badaniu Krebs 2021 w przypadku wcześniejszych terapii odpowiedź została oceniona przez lekarza prowadzącego i zarejestrowana w elektronicznym formularzu opisu przypadku.
Najlepsza ogólna odpowiedź (BOR)	STARTRK-1 STARTRK-2 STARTRK-NG ALKA-372-001	BOR definiowana jest jako najlepsza, potwierdzona odpowiedź odnotowana od początku badania do zakończenia leczenia. W ramach BOR oceniano CR, PR, SDi i PD, odpowiedź niekompletną lub brak progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Odsetek uzyskania odpowiedzi wynoszący co najmniej 30% uznano za istotny klinicznie.
Odpowiedź całkowita (CR)	STARTRK-1 STARTRK-2 STARTRK-NG ALKA-372-001 Krebs 2021	CR definiowana jest jako ustąpienie wszystkich zmian docelowych oraz redukcja zajętych węzłów chłonnych w osi krótkiej (docelowych lub niedocelowych) do wymiaru < 10 mm. W badaniu STARTRK-NG CR oceniano przy użyciu kryteriów specyficznych dla konkretnej jednostki chorobowej (≥ 28 dni po odnotowaniu początkowej odpowiedzi). Odsetek uzyskania odpowiedzi wynoszący co najmniej 30% uznano za istotny klinicznie.
Odpowiedź częściowa (PR)	STARTRK-1 STARTRK-2 STARTRK-NG Krebs 2021	PR definiowana jest jako zmniejszenie sumy średnic zmian docelowych o co najmniej 30% w porównaniu z początkową sumą średnic zmian docelowych. W badaniu STARTRK-NG PR oceniano przy użyciu kryteriów specyficznych dla konkretnej jednostki chorobowej (≥ 28 dni po odnotowaniu początkowej odpowiedzi). Odsetek uzyskania odpowiedzi wynoszący co najmniej 30% uznano za istotny klinicznie.
Stabilizacja choroby (SDi)	STARTRK-1 STARTRK-2 Krebs 2021 STARTRK-NG ALKA-372-001	SDi stwierdza się, jeśli nie spełniono kryteriów odpowiednich dla PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej sumy średnic odnotowanej w czasie badania. Interpretacja jest zależna od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD). Odsetek uzyskania odpowiedzi wynoszący co najmniej 30% uznano za istotny klinicznie.

Odpowiedź	Badanie	Definicja
Progresja choroby (PD)	STARTRK-1 STARTRK-2 STARTRK-NG Krebs 2021 ALKA-372-001	PD definiowana jest jako wzrost sumy średnic zmian docelowych o $\geq 20\%$ i o co najmniej 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia (uwzględnia się także wartość w momencie rozpoczęcia badania). Pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian jest również uważane za progresję choroby. Odsetek uzyskania odpowiedzi wynoszący co najmniej 30% uznano za istotny klinicznie.
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	STARTRK-1 STARTRK-2 STARTRK-NG ALKA-372-001	DOR zdefiniowano jako czas od pierwszej daty zidentyfikowania odpowiedzi (CR lub PR) na leczenie do daty wystąpienia progresji choroby potwierdzonej radiograficznie wg oceny BICR (STARTRK-NG) lub wg kryteriów RECIST 1.1, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. badaniu STARTRK-NG DOR przedstawiono dla najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR) dla poszczególnych chorych. W analizie przedstawiono także czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (DOIR).
Czas do wystąpienia (TTR) najlepszej odpowiedzi na leczenie	STARTRK-NG	TTR najlepszej odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako czas od pierwszej dawki do udokumentowania obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) wg oceny BICR. TTR przedstawiono dla najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR) dla poszczególnych chorych.
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	STARTRK-1 STARTRK-2 Krebs 2021 ALKA-372-001	W badaniach STARTRK-1, STARTRK-2 oraz ALKA-372-001 PFS zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do pierwszej, udokumentowanej PD lub zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze). W publikacji Krebs 2021 PFS zdefiniowano jako czas od pierwszej dawki ENT do pierwszego udokumentowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu, z powodu jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Analizę PFS we wszystkich badaniach wykonano na podstawie oceny niezależnej komisji lub oceny badacza. Na podstawie analizy wyników różnych typów guzów stwierdzono, że względna poprawa o 25% i bezwzględny wzrost o 2,5 miesiąca w przypadku PFS w porównaniu z osiągniętym przy standardowym leczeniu świadczy o klinicznie istotnej poprawie wyniku
Czas do przerwania leczenia (TTD)	Krebs 2021	TTD zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia ENT/wcześniejszą terapią systemową do zakończenia leczenia ENT/wcześniejszą terapią systemową z jakiegokolwiek przyczyny.
Stosunek PFS do TTD (GMI)	Krebs 2021	GMI zdefiniowano jako stosunek PFS (po zmianie leczenia na ENT) do TTD (po wcześniejszej terapii systemowej). Wskaźnik GMI wykorzystuje się do oceny korzyści klinicznych uzyskiwanych w wyniku zastosowania terapii celowanych wybranych na podstawie profilowania molekularnego u chorych z zaawansowanym rakiem opornym na leczenie. Pozwala on na bezpośrednie porównanie różnych metod leczenia u tego samego chorego w czasie. Im większa wartość GMI tym skuteczniejsze leczenie. Wynik $GMI \geq 1,3$ został uznany za istotny klinicznie]. $GMI > 1,33$ wiąże się ze istotnie statystyczną poprawą OS.
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001	CBR zdefiniowano jako odsetek chorych z CR, PR lub SDI po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki entrektynibu. Ocena przeprowadziła niezależna, zaślepiona komisja zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 Odsetek uzyskania odpowiedzi wynoszący co najmniej 30% uznano za istotny klinicznie.
Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (OIRR)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001	OIRR wykonano u chorych z mierzalnymi zmianami w OUN na początku badania. Ocena przeprowadziła niezależna, zaślepiona komisja zgodnie z kryteriami RANO (guzy pierwotne) oraz kryteriami RECIST 1.1 lub RANO-BM (przerzuty do OUN). W badaniach oceniano również czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej DOIR. Odsetek uzyskania odpowiedzi wynoszący co najmniej 30% uznano za istotny klinicznie.
Najlepsza ogólna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (BIOR)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001	BIOR definiowana jest jako najlepsza, potwierdzona odpowiedź odnotowana od początku badania do zakończenia leczenia. W ramach BIOR mierzono: ICR, IPR, ISD, IPD, niepełną odpowiedź wewnątrzczaszkową lub brak progresji wewnątrzczaszkowej Odsetek uzyskania odpowiedzi wynoszący co najmniej 30% uznano za istotny klinicznie.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie OUN (OUN-PFS)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001	OUN-PFS zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do progresji choroby potwierdzonej radiologicznie zgodnie z kryteriami RANO/RANO-BM lub do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze). Punkty końcowe związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby w obrębie OUN należy uznać za istotne kliniczne.
Całkowite przeżycie (OS)	STARTRK-1 STARTRK-2	OS zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do zgonu (z dowolnej przyczyny).(...)Na podstawie analizy wyników różnych typów guzów stwierdzono, że względna poprawa o 25% i bezwzględny wzrost o 2,5 miesiąca w przypadku

Odpowiedź	Badanie	Definicja
	ALKA-372-001	OS w porównaniu z osiągniętym przy standardowym leczeniu świadczy o klinicznie istotnej poprawie wyniku.

BICR – ocena zaślepionej, niezależnej komisji (ang. *blinded independent central review*); BIOR – najlepsza ogólna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (ang. *best intracranial overall response*); BOR – najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*); CBR – wskaźnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*); CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); DOIR – czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (ang. *duration of intracranial response*); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); ENT – entrektytib; GMI – stosunek PFS (po zmianie leczenia na ENT) do TTD (po wcześniejszej terapii systemowej) (ang. *growth modulation index*); IA – ocena badacza (ang. *investigator assessment*); ICR – wewnątrzczaszkowa odpowiedź całkowita (ang. *intracranial complete response*); IPD – wewnątrzczaszkowa progresja choroby (ang. *intracranial progression disease*); IPR – wewnątrzczaszkowa częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *intracranial partial response*); ISD – wewnątrzczaszkowa stabilizacja choroby (ang. *intracranial stable disease*); OIRR – obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (ang. *objective intracranial response rate*); ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; OUN-PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie OUN; PD – progresja choroby (ang. *progression disease*); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression free survival*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); RANO – ocena odpowiedzi w kryteriach neuroonkologicznych (ang. *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*); RANO-BM – ocena odpowiedzi w kryteriach neuroonkologicznych dot. przerzutów do mózgu (ang. *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria – Brain Metastases*); SDI – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to discontinuation*); TTR – czas do wystąpienia (ang. *time to response*);

Tabela 14 Charakterystyka kwestionariuszy dot. oceny jakości życia w badaniu STARTRK-2 (Źródło: AKL wnioskodawcy)

Nazwa kwestionariusz/skali	Krótką charakterystyka	Kierunek zmiany
EORTC QLQ-C30	<p>Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 ocenia jakość życia w chorobie nowotworowej. Zawiera pięć skal ocenianych:</p> <ul style="list-style-type: none"> stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, pamięci i koncentracji, funkcjonowania społecznego; trzy skale ocenające objawy chorobowe: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból; skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. <p>Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań ocenianych takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu, duszności, bezsenność, zaparcia, biegunka oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby. Na pytania, które zawarte są w kwestionariuszu, badani udzielają odpowiedzi w 4-stopniowej skali (1 - wcale, 2 - trochę, 3 - znacznie, 4 - bardzo) ocenianą natężenie analizowanego parametru. Wyjątek stanowią dwa ostatnie pytania kwestionariusza, które dotyczą ogólnej oceny stanu zdrowia oraz ogólnej jakości życia, gdzie zastosowano skalę 7-stopniową</p>	<p>Uzyskanie wyższego wyniku dla skal funkcjonalnych oraz skali ogólnego stanu zdrowia oznacza wyższą jakość życia, natomiast im wyższy wynik w skalach objawowych, tym nasilenie objawów jest większe.</p> <p>Minimalna istotna różnica dla EORTC QLQ-C30 zgodnie z przyjętym standardem sugeruje zmianę ≥ 10 punktów jako klinicznie istotną dla wszystkich skal. MID różniły się w zależności od skali, poprawy/pogorszenia, porównania wewnątrz/pomiędzy grupami i typu nowotworu. Nowsze dane sugerują, że zależnie od typu nowotworu, minimalna klinicznie istotna różnica została zdefiniowana jako zmiana w zakresie od 5 do 10 punktów.</p>
EORTC QLQ-CLC13	<p>EORTC-QLQ-LC13 oraz EORTC-QLQ-CR29 są to moduły kwestionariusza EORTC przeznaczone dla chorych na odpowiednio raka płuca (LC13) i raka jelita grubego (CR29), służące do oceny nasilenia objawów specyficznych dla danego rodzaju nowotworu w 4-stopniowej skali</p>	
EORTC QLQ-CR29		

EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka - 30 podstawowych pozycji (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items*); EORTC QLQ-CLC13 – Kwestionariusz jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka - moduł dotyczący raka płuca (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module*); EORTC QLQ-CR29 – Kwestionariusz jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka - moduł dotyczący raka jelita grubego (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Colorectal cancer module*); MID – minimalna istotna różnica (ang. *minimally important difference*)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 oraz STARTRK-NG za pomocą skali NICE.

Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 oraz STARTRK-NG oceniono na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Jeden punkt odjęto z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena wiarygodności badań została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Wnioskodawca dokonał również oceny jakości włączonego do analizy przeglądu systematycznego Chu 2020. Przegląd ten oceniono za pomocą skali AMSTAR 2. W wyniku przeprowadzonej oceny wykazano, że jest to

przeгляд bardzo niskiej jakości, ponieważ wykazano braki w więcej niż jednej domenie uznanej za krytyczną. W przeglądzie Chu 2020 brak jest informacji, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem, uzasadnienia odstępstwa od protokołu, a także listy wykluczonych badań wraz z powodem ich wykluczenia. Ponadto autorzy nie ocenili ryzyka związanego z błędem systematycznym za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania. Nie uwzględniono również potencjalnego ryzyka związanego z błędem statystycznym w odniesieniu do włączonych badań na etapie formułowania wniosków, nie poddano ocenie błędu publikacji oraz nie przeanalizowano jego prawdopodobnego wpływu na wynik końcowy publikacji. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla entrektytibu pochodzą z badań toczących się – wykorzystano najnowsze z aktualnie dostępnych danych, jednak nie są to ich ostateczne wyniki;

Komentarz analityków AOTMiT: wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z okresu obserwacji, którego mediana wynosi [redacted] i 25,8 mies. (Demetri 2022) dla populacji dorosłych oraz [redacted] i 26,4 mies. (Desai 2022) dla populacji pediatrycznej. Należy zaznaczyć, iż dane dla tych okresów są niepełne.

- do badania STARTRK-NG obejmującego populację pediatryczną włączono jedynie 15 chorych z fuzją genu NTRK. Wyniki skuteczności przedstawiono dla N=15, natomiast wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla całkowitej populacji włączonej do badania STARTRK-NG, która obejmowała chorych z mutacją NTRK, ALK lub ROS1;

Komentarz analityków AOTMiT: wyniki skuteczności dla populacji pediatrycznej są niedojrzałe, wielkość grupy badanej jest niewielka, stąd wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie Rozlytreku w populacji pediatrycznej jest obciążone bardzo dużą niepewnością. W populacji pediatrycznej z potwierdzoną obecnością fuzji genu NTRK (N=15) u 73,3% rozpoznano pierwotny guz w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (tj. po 1 chorym, u których rozpoznano: guzkowy desmoplastyczny rdzeniak zarodkowy, zwojak złośliwy, dwufazowy i wrzecionowaty nabłonkowy nowotwór glejowy, glejak zwojowokomórkowy, glejak zwojowokomórkowy apalstyczny, gwieźdzak, glejak (mutacja ARHGEF2-NTRK1 oraz GKAP1-NTRK2), glejak o wysokim stopniu złośliwości (NOS; mutacja TPR-NTRK1 oraz KIF21B-NTRK1), nabłonkowy nowotwór glejowy) oraz u 26,7% stanowiły guzy zewnątrzczaszkowe (czerniak, włóknakiomięsak typu niemowlęcego (mutacja ETV6-NTRK3 oraz EML4-NTRK3), mięśniakowłóknak typu niemowlęcego). W badaniu mediana wieku pacjentów wyniosła 7 lat (2 mies.; 20 lat), natomiast populację wnioskowaną stanowią dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starsi. Należy zaznaczyć, iż mimo przedstawienia wyników dotyczących populacji pediatrycznej, dzieci, u których potwierdzono obecność fuzji genu NTRK stanowiły bardzo małą grupę, tj. 15 osób. Jednocześnie należy zauważyć, że zgodnie z opinią prof. Jana Styczyńskiego dzieci z wnioskowanym rozpoznaniem stanowią przypadki kazuistyczne, stąd przeprowadzenie badań w tej populacji i wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia jest utrudnione.

- populacja włączona do badania STARTRK-NG była szersza niż populacja wnioskowana i obejmowała oprócz chorych w wieku ≥ 12 r.ż. do < 18 r.ż. również chorych w wieku < 12 r.ż. Należy zwrócić uwagę, że w wyniku przeglądu opisów pojedynczych i serii przypadków, przeprowadzonego na prośbę Agencji w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS z dnia 7 czerwca 2023 r., odnaleziono wyniki również dla populacji szerszej niż zarejestrowana. Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej są zbieżne z wynikami z badań klinicznych w populacji pediatrycznej, w związku z czym należy przyjąć, że włączenie populacji szerszej niż wnioskowana stanowi pewne ograniczenie badania, jednak na podstawie przedstawionych wyników uprawnione jest stwierdzenie porównywalnej skuteczności dla chorych poniżej i powyżej 12 r.ż. a tym samym wnioskowanie na podstawie wyników obejmujących również chorych < 12 r.ż. pozostaje zasadne;
- w przypadku badania Krebs 2021 raportowano ograniczenia związane z: cenzurowaniem punktów końcowych dla ENT z powodu trwającego leczenia lub korzyści z leczenia, co mogło skutkować konserwatywnym oszacowaniem różnicy między entrektytibem a wcześniejszą terapią systemową; ograniczoną liczbą chorych włączonych do analizy; nieznaną liczbą odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, pomimo zbierania informacji na temat wcześniejszej terapii oraz monitorowaniu i weryfikacji źródeł tych danych; przyjętym dla analizy GMI założeniem, że kinetyka wzrostu guza była liniowa w czasie, tj. taka sama w momencie rozpoznania, w przypadku wcześniejszych terapii i w czasie leczenia ENT, jednak modele nowotworów sugerują, że może to być wzrost wykładniczy lub logarytmiczny; czasem oceny guza, który był kontrolowany dla ENT, ale nie dla wcześniejszej terapii co mogło mieć

wpływ na datę progresji i wynik GMI; zastosowaniem kryteriów RECIST do oceny odpowiedzi na ENT, kryteria te mogły nie być stosowane do oceny odpowiedzi na wcześniejsze terapie; oceną TTD dla wcześniejszych terapii w oparciu o ocenę badacza.

- dane dla najdłuższego okresu obserwacji zostały opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego (ab. konf. Krzakowski 2022), w związku z tym analizę uzupełniono o dane nieopublikowane;

Komentarz analityków AOTMiT:

- pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach dla ENT był ORR a nie OS lub PFS.

Komentarz analityków AOTMiT: Wnioskodawca przyjął ORR jako surogatowy punkt końcowy. Jako powód podał możliwość szybszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji, krótszy czasu trwania badania i czas obserwacji oraz mniejszą liczebność chorych biorących udział w badaniu. Wnioskodawca wskazał również, że „w badaniach jednoramiennych odpowiedź na leczenie jest jedynym punktem końcowym, który można w sposób wiarygodny zinterpretować”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania entrektyntibu u dzieci przedstawiono dla populacji ogółem, tj. populacji pediatrycznej, obejmującej chorych z fuzją NTRK oraz mutacjami ROS1 lub ALK, ze względu na brak dostępnych odrębnych danych dla podgrupy z fuzją genu NTRK.
- W analizie bezpieczeństwa przyjęto założenie, że mediana czasu obserwacji jest zbliżona do tej z analizy skuteczności, ze względu na takie same daty odcięcia danych oraz brak sprecyzowanych danych w dostępnych publikacjach.

•

Natomiast w analizie wewnątrzgrupowej Krebs 2021 uwzględniono dane pacjentów z badania STARTRK-2. W ramach AKL przedstawiono dane dla podgrupy z udokumentowaną progresją po wcześniejszej co najmniej 1 terapii i potwierdzoną obecnością fuzji genu NTRK (N=38 z 71 ogółem włączonych do badania, data odcięcia danych 31.10.2018 r.), byli to pacjenci z rozpoznaniem: mięsaka (23,7%), niedrobnokomórkowego raka płuca (15,8%), MASC (13,2%), raka tarczycy (10,5%), raka jelita grubego (13,2%), raka piersi (2,6%), raka trzustki (2,6%).

Biorąc powyższe pod uwagę dane włączone do analizy klinicznej z analizy zbiorczej dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana (pacjentów przed zastosowaniem entrektyntibu nie było leczonych żadną terapią systemową), natomiast z badania Krebs 2021 populacji węższej, ponieważ nie uwzględniono wszystkich nowotworów litych w przebiegu, których u pacjentów stwierdza się fuzję genu NTRK oraz spełnione są dodatkowe kryteria włączenia do wnioskowanego PL (szczegóły dot. możliwych rozpoznań nowotworów przedstawiono w rozdz. 3.2 APD wnioskodawcy). Na podstawie przedłożonych danych nie jest możliwe wnioskowanie o skuteczności analizowanej interwencji w innych rodzajach guzów litych, co potwierdzają różne wyniki dot. m.in. uzyskanej mediany PFS, czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz rodzaju uzyskanej odpowiedzi w poszczególnych wskazaniach (str. 64, 88, 107, 201 AKL wnioskodawcy), a także zapis ChPL: *efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju nowotworu, jak również towarzyszących zmian genetycznych. Z tego względu lek należy stosować tylko, jeśli nie ma*

zadawalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane.

- Pacjenci włączeni do analizy wewnątrzgrupowej Krebs 2021, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową przed rozpoczęciem leczenia entrektytibu (N=51 dla krótszego oraz N= [redacted] okresu obserwacji), stosowali również leczenie, które w Polsce nie podlega refundacji w ramach analizowanych wskazań (str. 240-242, 246 AKL Wnioskodawcy). Nie scharakteryzowano natomiast rodzaju substancji stosowanych w analizowanej podgrupie pacjentów z udokumentowaną progresją choroby (dot. n=38/51 pacjentów dla krótszego oraz n= [redacted] okresu obserwacji).
- Wnioskodawca przedstawił ograniczone wyniki dotyczące jakości życia pochodzące z materiałów nieopublikowanych. [redacted]

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 9 AKL wnioskodawcy):

- *w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego lub przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;*
- *nie odnaleziono badań klinicznych z grupą kontrolną dla entrektytibu – w analizie wykorzystano dowody z eksperymentalnych badań jednoramiennych tworzących program badawczy dla ENT. Ze względu na brak porównania bezpośredniego – w celu dokonania porównania z BSC w analizie przedstawiono wyniki analizy wewnątrzgrupowej porównujące wyniki chorych po leczeniu ENT względem wyników po terapii poprzedzającej ENT;*
- *ze względu na brak grupy kontrolnej we włączonych badaniach nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego;*

Komentarz analityków AOTMiT: Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących entrektytib z komparatorem. Wnioskodawca jako komparatory dla entrektytibu przyjął szereg terapii stosowanych w ostatnich liniach leczenia w poszczególnych nowotworach. [redacted]

[redacted] Biorąc powyższe pod uwagę należy zaznaczyć, iż terapie uznawane za skuteczne w danym wskazaniu nie mogą stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii, a jako technologię opcjonalną dla produktu Rozlytrek na dzień złożenia wniosku należy przyjąć najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care), rozumiane jako leczenie paliatywne, które wskazano również w APD opierając się na raporcie EPAR EMA 2020 dla Rozlytreku: *W przypadku tej populacji chorych stosowane jest głównie leczenie paliatywne, łagodzące objawy, które rzadko prowadzi do wyleczenia.*

Dodatkowo, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023, poz. 48), finansowany w analogicznym jak oceniane wskazaniu, ale wyłącznie u dorosłych pacjentów od 1 marca 2023 r. jest larotrektytib (w ramach programu lekowego B.144 „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”). Eksperti ankietowani przez agencję wskazali, że *larotrektytib będzie dzielił się z entrektytibem rynkiem i w chwili obecnej jest jedynym aktywnym komparatorem dla entrektytibu.* Nie został on jednak uwzględniony w analizach HTA przez Wnioskodawcę.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia przeglądu systematycznego dla komparatora, argumentując to odnalezieniem badania Krebs 2021. Zaznaczono, że wszyscy chorzy włączeni do badania zarówno w grupie entrektytibu, jak i komparatora zbiorczego mieli potwierdzoną obecność fuzji NTRK. Wskazano ponadto, że analiza wewnątrzgrupowa niweluje również problem heterogeniczności metodyki i populacji. Należy jednak podkreślić, że analiza wewnątrzgrupowa Krebs 2021 nie obejmuje porównania bezpieczeństwa entrektytibu z przyjętym komparatorem. Analizę bezpieczeństwa przedstawiono jedynie w odniesieniu do terapii entrektytibem. Przeprowadzenie przeglądu systematycznego dla komparatora

mogłoby umożliwić odnalezienie danych z zakresu bezpieczeństwa oraz przeprowadzenie zestawienia danych z terapia wnioskowaną, w tym zakresie.

- W AKL Wnioskodawca wskazuje, że celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leku Rozlytrek z przyjętym komparatorem u dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej (NTRK), u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą, którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK oraz dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych. Populacja scharakteryzowana powyżej jest zgodna z zarejestrowaną dla leku Rozlytrek, jednak różni się od spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego PL B.144.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania entrektynibu u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej (NTRK), u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały, lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK i dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych.

W niniejszej analizie wyniki przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla danego punktu końcowego. Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa dla pediatrycznej populacji chorych z obecnością fuzji genów NTRK, zdecydowano o przedstawieniu wyników dla populacji ogółem, tj. populacji pediatrycznej, obejmującej chorych z fuzją NTRK oraz mutacjami ROS1 lub ALK.

W analizie bezpieczeństwa przyjęto, że mediana czasu obserwacji jest zbliżona do mediany czasu obserwacji w analizie skuteczności, przez wzgląd na brak sprecyzowanych danych w dostępnych dokumentach i publikacjach, a także na takie same daty odcięcia danych.

Szczegółowe wyniki badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 oraz STARTRK-NG wnioskodawca przedstawił w rozdz. 4-6 AKL.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki dla podgrupy pacjentów dorosłych – zbiorcza analiza wyników badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (ab. konf. Krzakowski 2022, Demetri 2022, Demetri 2022)

Przeżycie całkowite (OS)

Na podstawie zbiorczej analizy wyników badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 w momencie odcięcia danych () w populacji chorych zakwalifikowanych do badania ogółem mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 37,1 mies. zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 15 Częstość występowania zgonów dla podgrupy pacjentów dorosłych leczonych ENT dla mediany okresu obserwacji równej . na podstawie zbiorczej analizy wyników badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Podgrupa	N	Mediana (95% CI) [mies.]
Przeżycie całkowite (OS)		Ogółem	150	37,1 (27,2; n/o)

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

W AKL wnioskodawcy przedstawiono też wartości mediany OS w zależności od typu nowotworu (okres obserwacji 25,8 mies., N=121). Analiza OS wykazała, że najdłuższą medianę OS (powyżej 20 mies.) obserwowano u chorych z guzami neuroendokrynnymi, guzami ginekologicznymi, rakiem dróg żółciowych i rakiem trzustki. Medianę OS powyżej 15 mies. obserwowano w przypadku raka tarczycy (ogółem), raka piersi (ogółem), mięsaków (ogółem) i raka jelita grubego. Szczegóły zaprezentowano w rozdziale 4.1.1 AKL wnioskodawcy.

Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)

Na podstawie zbiorczej analizy wyników badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 po okresie obserwacji o medianie równej 30,6 mies. mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji oceniającej (BICR) w populacji ogólnej wyniosła 13,8 mies.,

Szczegółowe dane zawarto

w poniższej tabeli.

Tabela 16 Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu dla podgrupy pacjentów dorosłych leczonych ENT dla mediany okresu obserwacji równej na podstawie zbiorczej analizy wyników badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2.

Punkt końcowy	Podgrupa	N	Mediana (95% CI) [mies.]
PFS	Ogółem	150	13,8 (10,1; 20,0)
IPFS			
OUN-PD			

IPFS – czas przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej (ang. *intracranial progression free survival*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*); OUN-PD – czas do wystąpienia zgonu lub progresji wewnątrzczaszkowej OUN

W ramach oceny częstości występowania IPFS dla mediany okresu obserwacji równej 25,8 mies. odsetek chorych z progresją choroby lub zgonem w podgrupie ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi wyniósł 68,4%, zaś w podgrupie ze zmianami mierzalnymi 54,5%. Częstość występowania przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN-PFS) (mediana okresu obserwacji – 14,2 mies.) dla populacji ogólnej wyniosła 36,5%. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 17 Przeżycie wolne od progresji choroby dla pacjentów dorosłych leczonych ENT na podstawie zbiorczej analizy wyników badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2.

Punkt końcowy	Podgrupa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	N	n (%)
PFS				
IPFS	chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	25,8	19	13 (68,4)
	chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne		11	6 (54,5)
OUN-PFS	Ogółem	14,2	74	27 (36,5)

IPFS – czas przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej (ang. *intracranial progression free survival*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*)

Odpowiedź na leczenie

Na podstawie zbiorczej analizy wyników badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 dla mediany okresu obserwacji równej ██████████ w populacji ogólnej obiektywną¹⁹ odpowiedź na leczenie entrektytibem (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach) odnotowano u 61,3% chorych. Odpowiedź wewnątrzczaszkowa w subpopulacji chorych z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do OUN wystąpiła ██████████, natomiast w grupie chorych z mierzalnymi przerzutami do OUN u 69,2% chorych.

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) entrektytibem w populacji ogólnej wystąpiła u 16,7% pacjentów, natomiast częściowa (PR) u 44,7%. ██████████

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 18 Częstość występowania odpowiedzi na leczenie u pacjentów dorosłych leczonych ENT dla mediany okresu obserwacji równej ██████████. ocena BICR na podstawie zbiorczej analizy wyników badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2

Punkt końcowy	Podgrupa	N	n (%)
ORR	Ogółem	150	92 (61,3)
	chorzy z przerzutami do OUN na początku badania	31	19 ²⁰ (61,3)
	chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania	119	73 ²¹ (61,3)
OIRR	██████████	█	██████
	chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	13	9 (69,2)
CR	Ogółem	150	25 (16,7)
	██████████	█	██████
	██████████	█	██████
ICR	██████████	█	██████
	██████████	█	██████
PR	Ogółem	150	67 (44,7)
	██████████	█	██████
	██████████	█	██████
IPR	██████████	█	██████
	██████████	█	██████
SDi	██████	█	██████
	██████████	█	██████
	██████████	█	██████
ISDi	██████████	█	██████
	██████████	█	██████
PD	██████	█	██████
	██████████	█	██████

¹⁹ zdefiniowaną jako odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą lub odpowiedzią częściową

²⁰ Obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

²¹ Obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

Punkt końcowy	Podgrupa	N	n (%)
IPD			
Niekompletna odpowiedź lub brak progresji choroby			
Niekompletna odpowiedź lub brak progresji wewnątrzczaszkowej			
Dane brakujące lub odpowiedź niemożliwa do oceny			
Dane brakujące lub odpowiedź wewnątrzczaszkowa niemożliwa do oceny			
CBR*			

CBR – wskaźnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*); CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); ICR - wewnątrzczaszkowa odpowiedź całkowita (ang. *intracranial complete response*); IPD – wewnątrzczaszkowa progresja choroby (ang. *intracranial progression disease*); IPR – wewnątrzczaszkowa odpowiedź częściowa (ang. *intracranial partial response*); ISDi - wewnątrzczaszkowa stabilizacja choroby (ang. *intracranial stable disease*); OIRR – obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (ang. *objective intracranial response rate*); ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PD – progresja choroby (ang. *progression disease*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); SDi - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*);

* CR+PR+SDi >6 miesięcy, chorzy zostali włączeni, jeśli ich choroba była stabilna przez co najmniej 168 dni

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

Na podstawie zbiorczej analizy wyników badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 w momencie odcięcia danych (02.08.2021 r., mediana okresu obserwacji 30,6 mies.) w populacji ogólnej mediana DOR wyniosła 20 mies., w tym

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 19 Czas trwania odpowiedzi na leczenie pacjentów dorosłych leczonych ENT dla mediany okresu obserwacji równej na podstawie zbiorczej analizy wyników badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. Ocena przeprowadzona przez niezależną komisję (BICR).

Punkt końcowy	Podgrupa	N	n	Mediana (95% CI) [mies.]
DOR	Ogółem	150	92	20,0 (13,2; 31,1)

Wyniki porównania wewnątrzgrupowego – badanie Krebs 2021

W analizie przedstawiono dane dla daty odcięcia: 31.10.2018 r., mediana czasu obserwacji 14,2 mies.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

U chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) był nominalnie wyższy wśród chorych leczonych entrektytibem w porównaniu z BSC. U wszystkich chorych z grupy otrzymujących terapię entrektytibem zaobserwowano odpowiedź częściową. W kohorcie chorych bez udokumentowanej progresji choroby po wcześniejszej terapii w podgrupie chorych leczonych entrektytibem zaobserwowano poprawę skuteczności leczenia w zakresie ORR (46,2% w grupie z ENT w porównaniu do 7,7% grupy z BSC). W kohorcie chorych z brakiem wcześniejszej terapii w wywiadzie poprawę skuteczności leczenia w zakresie ORR odnotowano u 80,0% chorych leczonych entrektytibem.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 21 Częstość występowania odpowiedzi na leczenie ENT oraz BSC dla podgrupy pacjentów dorosłych leczonych ENT dla mediany okresu obserwacji równej 14,2 mies.

Punkt końcowy	Chorzy z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii		Chorzy bez udokumentowanej progresji choroby po wcześniejszej terapii		Chorzy z brakiem wcześniejszej terapii w wywiadzie	
	ENT, N=38	BSC, N=38	ENT, N=13	BSC, N=13	ENT, N=20	BSC, N=20
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ORR (CR+PR)	23 (60,5)	6 (15,8)	6 (46,2)	1 (7,7)	16 (80,0)	n/d
CR	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (25,0)	n/d
PR	23 (60,5)	5 (13,2)	6 (46,2)	1 (7,7)	11 (55,0)	n/d
SDi	5 (13,2)	9 (23,7)	2 (15,4)	6 (46,2)	2 (10,0)	n/d
PD	3 (7,9)	15 (39,5)	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (5,0)	n/d
Nie CR/PD	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (5,0)	n/d
n/o lub b/d	6 (15,8)	8 (21,1)	3 (23,1)	5 (38,5)	0 (0,0)	n/d

b/d – brak danych; BSC - wcześniejsza terapia systemowa; CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); ENT – entrektytib; n/o – nie osiągnięto; ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*); PD – progresja choroby (ang. *progression disease*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); SDi – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*)

Czas do przerwania leczenia (TTD) oraz przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)

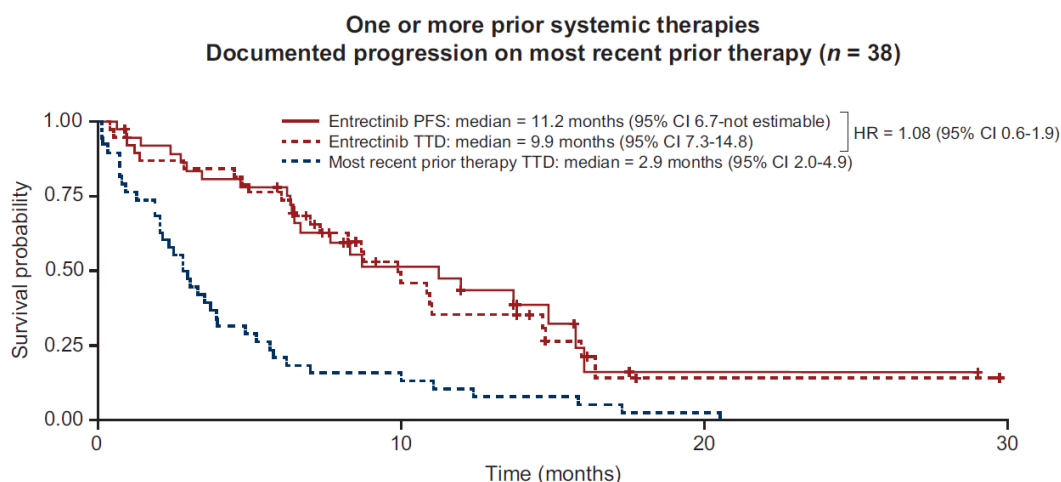
W podgrupie chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii analiza przeżycia wykazywała zbliżony przebieg krzywych TTD i PFS, nie wykazano IS różnic w prawdopodobieństwie uzyskania punktu końcowego TTD i PFS podczas krótszego, jak [redacted] czasu obserwacji (odpowiednio mediana: 14,2 mies. i [redacted]).

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli. Krzywe PFS i TTD przedstawiono na poniższych rysunkach.

Tabela 22 Czas do przerwania leczenia (TTD) oraz przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii

Badanie (publikacja)	CCOD/ Mediana obserwacji/ N	Punkt końcowy	ENT			BSC	
			Mediana (95% CI) [mies.]	HR PFS vs TTD (95% CI)	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Krebs 2021	31.10.2018 r. 14,2 mies. N = 71	PFS	11,2 (6,7; n/o)	1,08 (0,6; 1,9)	38	b/d	b/d
		TTD	9,9 (7,3; 14,8)		38	2,9 (2,0; 4,9)	38

b/d – brak danych; BSC - wcześniejsza terapia systemowa; CCOD – data odcięcia danych klinicznych (ang. *clinical cut-off date*); ENT – entrektytib; HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression free survival*); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to discontinuation*);



Rysunek 1 Czas do przerwania leczenia (TTD) oraz przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszych terapiach, mediana okresu obserwacji: 14,2 mies., źródło: Krebs 2021

Wskaźnik GMI

Wskaźnik GMI w kohorcie chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii zdefiniowano jako stosunek PFS (po zmianie leczenia na ENT) do TTD (po wcześniejszej terapii systemowej). Wynik $GMI \geq 1,3$ został uznany za istotny klinicznie.

Mediana wskaźnika GMI dla krótszego okresu obserwacji (14,2 mies.) wynosiła 2,53, [redacted]. Po uwzględnieniu danych ocenzurowanych wskaźnik GMI wynosił odpowiednio 6,5 i [redacted] dla krótszego i [redacted] okresu obserwacji.

GMI na poziomie większym lub równym 1,3 został uznany za istotny klinicznie. W grupie chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii dla 14,2 mies. zaobserwowano osiągnięcie $GMI \geq 1,3$ u 65,8% chorych, [redacted].

Szczegółowe dane zawarto w poniższych tabelach.

Tabela 23 Mediana GMI u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii

Badanie (publikacja)	CCOD/ mediana obserwacji/ N	Punkt końcowy	Chorzy z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii		Chorzy z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii – z uwzględnieniem danych cenzurowanych	
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N
[redacted]	[redacted]	GMI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Krebs 2021	31.10.2018 r. 14,2 mies. N = 71		2,53 (0,09; 61,5)	38	6,5 (95% CI 2,3; 20,3)	38

CCOD – data odcięcia danych klinicznych (ang. *clinical cut-off date*); GMI – stosunek PFS (po zmianie leczenia na ENT) do TTD (po wcześniejszej terapii systemowej) (ang. *growth modulation index*)

Tabela 24 Prawdopodobieństwo i częstość osiągnięcia GMI na poziomie $GMI \geq 1,3$ u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii

Badanie (publikacja)	CCOD/ mediana obserwacji/ N	Punkt końcowy	Prawdopodobieństwo osiągnięcia GMI		Częstość osiągnięcia GMI na poziomie $GMI \geq 1,3$	
			Mediana (95% CI)	N	n (%)	N
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Krebs 2021	31.10.2018 r. 14,2 mies. N = 71	GMI <1,0	-	38	7 (18,4)*	38
		GMI $\geq 1,3$	0,77 (b/d)		25 (65,8)**	
		GMI $\geq 1,5$	0,71 (b/d)		23 (60,5)	
		GMI $\geq 1,8$	0,71 (b/d)		23 (60,5)	
		GMI $\geq 2,0$	0,68 (b/d)		22 (57,9)	

b/d – brak danych; CCOD – data odcięcia danych klinicznych (ang. *clinical cut-off date*); GMI – stosunek PFS (po zmianie leczenia na ENT) do TTD (po wcześniejszej terapii systemowej) (ang. *growth modulation index*)

*4 (57,1%) spośród 7 chorych z $GMI < 1,0$ było ocenzurowanych dla przeżycia bez progresji choroby (PFS)

**u 17 chorych odnotowano częściową odpowiedź na leczenie (PR), u 4 chorych stabilizację choroby (SDi), u 1 chorego progresję choroby (PD), u 1 chorego nie odnotowano odpowiedzi całkowitej/progresji choroby (CR/PD) oraz dla 2 chorych nie przeprowadzono oceny

Wyniki dla populacji pediatrycznej – badanie STARTRK-NG**Odpowiedź na leczenie**

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 25 Częstość występowania odpowiedzi na leczenie ENT wśród populacji pediatrycznej dla mediany okresu obserwacji równej [redacted] na podstawie badania STARTRK-NG. Ocena przeprowadzona przez niezależną komisję (BICR).

Punkt końcowy	N	n (%)
OR (CR+PR)	■	■
CR		■
PR		■
SDi		■
PD		■
Brak danych		■

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); ENT – entrektytib; OR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response*); PD – progresja choroby (ang. *progression disease*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); SDi – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*)

Czas trwania odpowiedzi (DOR) i czas do wystąpienia odpowiedzi (TTD)

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies., DOR w przypadku CR mieścił się w przedziale 10,2 i 31,2 mies., a PR w przedziale 3,8 i 14,3 mies. TTR w większości przypadków mieścił się w zakresie 1,7 - 1,9 mies., u jednego pacjenta wyniósł 3,5 mies. Szczegółowe dane dla poszczególnych chorych zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 26 Czas trwania (DOR) i czas do wystąpienia (TTD) najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR) dla poszczególnych chorych z podgrupy pacjentów pediatrycznych leczonych ENT na podstawie badania STARTRK-NG, mediana okresu obserwacji: 26,4 mies. (CCOD: 17.09.2020 r.). Ocena przeprowadzona przez niezależną komisję (BICR).

Lokalizacja guza	Typ guza	BOR	DOR [mies.]	N	TTR [mies.]	N
Pierwotne guzy OUN	Nabłonkowy nowotwór glejowy	CR	25,4*	11	1,9	11
	Glejak o wysokim stopniu złośliwości (NOS)	PR	14,3		1,8	
	Glejak zwojowokomórkowy anaplastyczny	CR	11,8		1,7	
	Gwiaździak anaplastyczny	CR	10,2*		1,8	
	Zwojak złośliwy	PR	5,5		1,9	
	Glejak	SDi	n/d		n/d	
	Glejak	SDi	n/d		n/d	
	Glejak zwojowokomórkowy	SDi	n/d		n/d	
	Dwufazowy i wrzecionowaty nabłonkowy nowotwór glejowy	SDi	n/d		n/d	
	Guzkowy desmoplastyczny rdzeniak zarodkowy	PD	n/d		n/d	
Glejak o wysokim stopniu złośliwości (NOS)	n/o	n/o	n/o			
	Czerniak	CR	31,2*	4	1,9	4

Lokalizacja guza	Typ guza	BOR	DOR [mies.]	N	TTR [mies.]	N
Guzy zewnątrzczaszkowe	Włókniakomięsak typu niemowlęcego	CR	14,9*		3,5	
	Włókniakomięsak typu niemowlęcego	PR	13,8*		1,7	
	Mięśniakowłókniak typu niemowlęcego	PR	3,8*		1,9	

BICR – ocena zaślepionej, niezależnej komisji (ang. *blinded independent central review*); BOR – najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*); CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); ENT – entrektynib; n/d – nie dotyczy; n/o – nie osiągnięto; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); SDi – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); TTR – czas do wystąpienia (ang. *time to response*);

Skuteczność praktyczna na podstawie opisów przypadków

W ramach oceny skuteczności praktycznej Wnioskodawca przeprowadził dodatkowo przegląd systematyczny dla opisu pojedynczych przypadków lub serii przypadków. W wyniku przeglądu literatury zidentyfikowano 22 publikacje (ab_Bonevski 2021, Goulding 2021, Kurozumi 2022, Lnaman 2012, ab_Kawai 2022, Yokota 2022, Yokota 2023a, Lazzari 2022, Salame 2021, Beck 2023, Damásio 2022, Yokota 2023b, Endo 2022, Kobayashi 2022, Ernst 2022, Wu 2023, Wong 2020, Grogan 2022, Meier 2022, Yokota 2023c, Papusha 2021, ab_Bonevski 2021, Keddy 2021, ab_Miyachi 2020, ab_Moriasako 2020, Mayr 2020), które zawierały wyniki dotyczące 26 pacjentów (15 mężczyzn, 10 kobiet, brak informacji dotyczących płci w jednym przypadku). Dla populacji dorosłych znaleziono dowody dla 20 pacjentów, a dla populacji w wieku poniżej 12 lat dla 6 pacjentów. Wiek pacjentów mieścił się w przedziale od 4 miesięcy do 85 lat. Leczenie entrektynibem było stosowane w różnych liniach terapeutycznych, od pierwszej do szóstej. Entrektynib w populacji chorych ≥ 12 lat był stosowany u 5 pacjentów w pierwszej linii leczenia, u 8 w II linii, u 2 w III, u 2 w IV linii, 1 osoby w V linii i u 2 osób w ramach VI linii leczenia, natomiast w populacji. Natomiast w populacji poniżej 12 roku życia entrektynib stosowany był u 1 pacjenta w I linii leczenia, u 2 w II linii i u 2 w III linii. U jednego pacjenta nie podano linii leczenia.

W populacji pacjentów ≥ 12 lat (N=20), u 7 pacjentów odnotowano odpowiedź całkowitą (CR, również u 7 częściową, (PR u jednego pacjenta stabilizację choroby, natomiast a u dwóch progresję choroby. Trzech pacjentów zmarło. Podobne wyniki skuteczności leczenia entrektynibem zgłoszono również dla populacji pacjentów poniżej 12 roku życia. Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie odnotowano u 4 spośród 6 pacjentów. U dwóch pacjentów odnotowano zgon z DOR wynoszącym odpowiednio 6 i 5 miesięcy. 2 pacjentów osiągnęło CR, 2 pacjentów PR, stabilizację choroby odnotowano u 1 pacjenta.

Szczegółowa analiza znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 6.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki dla populacji dorosłych chorych z guzami litymi ze stwierdzoną obecnością fuzji genu NTRK (badanie ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2) przedstawiono dla dwóch dat odcięcia danych:

- 31.08.2020 r. – mediana okresu obserwacji 25,8 mies.;
- [redacted]

Wyniki dla populacji pediatrycznej, obejmującej chorych z fuzją genu NTRK i mutacjami ROS1 lub ALK, pochodzące z badania STARTRK-NG przedstawiono dla dwóch dat odcięcia danych:

- 17.09.2020 r. – mediana okresu obserwacji 26,4 mies.;
- [redacted]

W ramach niniejszej analizy ograniczono się do przedstawienia zdarzeń występujących u co najmniej 5% pacjentów w badaniu ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 i STARTRK-NG dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. Szczegółowe oraz dodatkowe dane z zakresu analizy bezpieczeństwa zawiera AKL wnioskodawcy rozdz. 5-6.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 40 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) w podgrupie dorosłych chorych (badanie ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2; mediana okresu obserwacji [redacted]) oraz dla populacji pediatrycznej (badanie STARTRK-NG, mediana okresu obserwacji [redacted]).

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Populacja dorosłych chorych	Populacja pediatryczna
		n (%)	n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zaburzenia układu nerwowego	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zaburzenia żołądka i jelit	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)

W populacji dorosłych chorych najczęściej zgłaszanymi TRAE (występującymi u >20% pacjentów) były zaburzenia smaku, zawroty głowy, zaparcia, biegunki, zmęczenie, przyrost masy ciała i zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (o dowolnym stopniu nasilenia). W populacji pediatrycznej do najczęściej zgłaszanych TRAE należały: niedokrwistość, zaparcia, nudności, wymioty, przyrost masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofilów, spadek liczby białych krwinek, zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej, wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (o dowolnym stopniu nasilenia).

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 41 Częstość występowania TRAE w podgrupie dorosłych (badanie ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2; mediana okresu obserwacji 25,8 mies.) oraz dla populacji pediatrycznej (badanie STARTRK-NG, mediana okresu obserwacji 26,4 mies.)

Punkt końcowy		Stopień nasilenia	Populacja dorosłych chorych	Populacja pediatryczna
			n (%)	n (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Dowolny	33 (17,2)	17 (39,5)
	Neutropenia	Dowolny	11 (5,7)	4 (9,3)
		≥3.	4 (2,1)	3 (7,0)
	Limfopenia	Dowolny	3 (1,5)	3 (7,0)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperurykemia	Dowolny	16 (8,3)	b/d
	Zwiększony apetyt	Dowolny	5 (2,6)	5 (11,6)
	Hipernatremia	Dowolny	b/d	6 (14,0)
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Dowolny	68 (35,3)	8 (18,6)
	Zawroty głowy	Dowolny	48 (24,9)	b/d
	Ból głowy	Dowolny	b/d	5 (11,6)
	Parestezje	Dowolny	23 (12,0)	2 (4,7)
	Obwodowa neuropatia czuciowa	Dowolny	14 (7,3)	b/d
	Przeuczulica (hiperestezja)	Dowolny	14 (7,2)	b/d
	Neuropatia obwodowa	Dowolny	11 (5,7)	b/d
	Senność	Dowolny	b/d	4 (9,3)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia	Dowolny	50 (25,9)	13 (30,2)
	Biegunka	Dowolny	60 (31,1)	8 (18,6)
	Nudności	Dowolny	32 (16,6)	15 (34,9)
	Wymioty	Dowolny	21 (10,9)	9 (20,9)
	Wzdęcia	Dowolny	b/d	7 (16,3)
	Ból brzucha	Dowolny	b/d	5 (11,6)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Dowolny	21 (10,9)	b/d
	Ból stawów	Dowolny	10 (5,2)	b/d
	Ból kończyny	Dowolny	b/d	5 (11,6)
	Oslabienie mięśni	Dowolny	10 (5,2)	b/d
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niemожność utrzymania moczu	Dowolny	b/d	7(16,3)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Dowolny	53 (27,5)	8 (18,6)
	Obrzęk obwodowy	Dowolny	34 (17,7)	b/d
	Astenia	Dowolny	12 (6,1)	b/d
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Przyrost masy ciała	Dowolny	53 (27,5)	21 (48,8)
		≥3.	16 (8,3)	7 (16,3)
	Zmniejszenie liczby neutrofilii	Dowolny	15 (7,8)	10 (23,3)
		≥3.	4 (2,1)	7 (16,3)
	Zwiększone stężenie AlAT	Dowolny	30 (15,6)	12 (27,9)
	Zwiększone stężenie AspAT	Dowolny	32 (13,6)	11 (25,6)
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Dowolny	50 (25,9)	17 (39,5)
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Dowolny	14 (7,2)	9 (20,9)

Punkt końcowy		Stopień nasilenia	Populacja dorosłych chorych	Populacja pediatryczna
			n (%)	n (%)
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	Dowolny	3 (1,6)	4 (9,3)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Złamania	Dowolny	b/d	6 (14,0)

Bezpieczeństwo praktyczne na podstawie opisów przypadków

Profil bezpieczeństwa, opisany w raportach przypadków indywidualnych oraz serii przypadków, był zgodny z profilem bezpieczeństwa zgłaszanym w badaniach klinicznych. Większość zgłoszonych zdarzeń niepożądanych miała łagodny charakter, była kontrolowana poprzez zmniejszenie dawki entrektynibu lub wprowadzenie leczenia wspomagającego (głównie kortykosteroidami). Odnotowano 2 przypadki przerwania terapii entrektynibem i 2 przypadki tymczasowego przerwania terapii.

Szczegółowa analiza znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 6.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: uczucie zmęczenia, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęk, zawroty głowy, biegunka, nudności, upośledzenie czucia, duszność, niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, ból, zaburzenia poznawcze, wymioty, kaszel i gorączka. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były: zakażenie płuc (5,2%), duszność (4,6%), zaburzenia poznawcze (3,8%), plyn w jamie opłucnej (3,0%) oraz złamania (2,4%). Trwałe odstawienie leku ze względu na ciężkie działanie niepożądane miało miejsce u 4,6% pacjentów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- **Skuteczność w różnych rodzajach nowotworów:** Korzyści ze stosowania produktu Rozlytrek zostały określone w badaniach jednoramiennych, które oceniały stosunkowo niewielką próbę pacjentów z nowotworami wykazującymi fuzję genu NTRK. Korzystne działanie produktu Rozlytrek wykazano na podstawie całkowitego odsetka odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi w ograniczonej liczbie rodzajów nowotworów. 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).
- **Zaburzenia poznawcze:** W badaniach klinicznych z produktem Rozlytrek zgłaszano zaburzenia poznawcze, w tym splątanie, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia pamięci i halucynacje (...). U pacjentów w wieku powyżej 65 lat takie zdarzenia występowały częściej niż u młodszych pacjentów.
- **Złamania:** Złamania zgłaszano u 21,9% (7/32) pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży leczonych produktem Rozlytrek w badaniach klinicznych (...). Złamania kości zgłaszano u pacjentów poniżej 12. roku życia i zlokalizowane były w kończynie dolnej (...). Złamania kości u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży zwykle wystąpiły przy minimalnym urazie lub bez związku z urazem.
- **Hiperurykemia:** U pacjentów leczonych entrektynibem obserwowano przypadki hiperurykemii. Stężenie kwasu moczowego w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek, a następnie badać okresowo w trakcie leczenia (...)

- Zastoinowa niewydolność serca: W badaniach klinicznych z produktem Rozlytrek zgłaszano występowanie zastoinowej niewydolności serca (...). Pacjenci otrzymujący produkt Rozlytrek powinni być starannie monitorowani (...).
- Wydłużenie odstępu QTc: U pacjentów leczonych produktem Rozlytrek w badaniach klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu QTc (...). Należy unikać stosowania produktu Rozlytrek u pacjentów, u których występują zaburzenia równowagi elektrolitowej lub poważna choroba serca, w tym niedawno przebyty zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dusznica bolesna i bradyarytmie. Zaleca się wykonanie badania EKG i stężenia elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia oraz po upływie 1 miesiąca leczenia produktem Rozlytrek.
- 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 (...). Partnerzy kobiet w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji (...).
- Interakcje lekowe: Jednoczesne podawanie produktu Rozlytrek i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A powoduje zwiększenie stężenia entrektytibu w osoczu (...), co może powodować zwiększenie częstości lub ciężkości działań niepożądanych. Jednoczesne podawanie produktu Rozlytrek z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A lub Pgp zmniejsza stężenie entrektytibu w osoczu (...), co może prowadzić do obniżenia skuteczności produktu Rozlytrek i dlatego należy tego unikać.
- Nietolerancja laktozy: Rozlytrek zawiera laktozę (...).

EMA, FDA, URPL, ADRRepts i VigiAccess

Na stronach FDA, EMA oraz URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Rozlytrek, które nie znajdują się w ChPL.

FDA zwróciło uwagę na hepatotoksyczność entrektytibu. Wykazano, że entrektytib wiąże się ze wzrostem stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz aminotransferazy alaninowej (AlAT). W związku z tym zaleca się regularne monitorowanie funkcji wątroby poprzez wykonywanie prób wątrobowych co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu terapii, a następnie co miesiąc, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z nieprawidłową czynnością wątroby, decyzja o wstrzymaniu leczenia lub trwałym przerwaniu terapii produktem Rozlytrek powinna być podjęta, uwzględniając stopień nasilenia tych działań niepożądanych. Jeśli kontynuacja leczenia jest możliwa, entrektytib powinien być podawany w tej samej dawce lub w dawce zmniejszonej.

W europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) oraz bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania entrektytibu. Najczęściej występujące komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania pokrywały się z ChPL.

4.3. Komentarz Agencji

Celem przedmiotowej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Rozlytrek (entrektytib, ENT) stosowanego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej (NTRK) w porównaniu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi finansowanymi w poszczególnych wskazaniach (szczegółowa lista komparatorów znajduje się na str. 59 **Tabela 10**).

Analizę kliniczną oparto o wyniki 4 jednoramiennych, otwartych badań klinicznych ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 i STARTRK-NG. Publikacje z powyższych badań posłużyły jedynie do opracowania charakterystyki i jako dodatkowe źródło wyników, natomiast jako

Analiza skuteczności

Populacja osób dorosłych

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji dorosłych chorych ogółem, w subpopulacji chorych z przerzutami oraz w subpopulacji chorych bez przerzutów do OUN na początku badania odnotowano u 61,3% pacjentów. Wewnętrzczaszkowa ORR (OIRR) u [redacted] wśród chorych ze zmianami mierzalnymi w obrębie OUN stwierdzonymi na początku badania [redacted] 69,2%. Odpowiedź całkowitą w populacji ogólnej uzyskano u 16,7% pacjentów dorosłych, natomiast odpowiedź częściową (PR) u 44,7%.

Ze względu na brak dostępnych badań, w których porównano wnioskowaną interwencję do komparatorów Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania wewnątrzgrupowego przeprowadzonego w publikacji Krebs 2021 na podstawie danych z badania jednoramiennego STARTRK-2 (N=38, dla mediany okresu obserwacji 14,2 mies.)

Populacja pediatryczna

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies., DOR w przypadku CR mieścił się w przedziale 10,2 i 31,2 mies., a PR w przedziale 3,8 i 14,3 mies. TTR w większości przypadków mieścił się w zakresie 1,7 - 1,9 mies., u jednego pacjenta wyniósł 3,5 mies.

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) w populacji dorosłych chorych obejmowały najczęściej zaburzenia smaku (35,2%), biegunkę (31,1%), zmęczenie (27,5%), przyrost masy ciała (27,5%), zwiększenie

stężenia kreatyniny we krwi (25,9%), zaparcia (25,9%) oraz zawroty głowy (24,9%). W populacji pediatrycznej najczęściej występującymi TRAE były: zwiększona masa ciała (48,8%), niedokrwistość (39,5%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (39,5%) oraz mdłości (34,9%).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących entrektytib z obranym komparatorem. Wnioskodawca odstąpił od

Uwzględniono natomiast opracowanie Krebs 2021 przygotowane na podstawie danych z badania STARTRK-2, w którym porównano skuteczność terapii entrektytibem w populacji dorosłych chorych z guzami litymi wykazującymi fuzję NTRK względem terapii systemowej stosowanej jako ostatnia linia przed włączeniem pacjentów do badania klinicznego (BSC – komparator zbiorczy). Zestawienie takie obarczone jest znaczną niepewnością ze względu na charakterystykę wyjściową pacjentów oraz zróżnicowanie opieki w ramach badania klinicznego a rzeczywistą praktyką, pomimo iż niweluje część niepewności związanych z zestawieniem wyników pochodzących z różnych badań.

Dodatkowo analizę dla

Ponadto analizę bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej przeprowadzono w populacji szerszej pod względem istniejących mutacji.

W analizach Wnioskodawcy nie uwzględniono jako komparatora larotrektyntibu, który od 01.03.2023 r. dostępny jest w ramach PL we wskazaniu analogicznym do ocenianego, pomimo wystosowania prośby o jego uwzględnienie w ramach pisma w sprawie minimalnych. Wnioskodawca wskazał jedynie ograniczenia związane z próbą przeprowadzenia takiego porównania. W związku z powyższym w celach poglądowych, analitycy Agencji przedstawili wyniki badania Garcia-Foncillas 2022.

Garcia-Foncillas 2022

W badaniu Garcia-Foncillas 2022 porównano skuteczność inhibitorów TRK: larotrektyntibu z entrektytibem. W analizie, dla larotrektyntibu wykorzystano dane z badania pierwszej fazy, badań SCOUT i NAVIGATE (data odcięcia danych lipiec 2020 r.), natomiast dla entrektyntibu wykorzystano dane z badań ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2 (data odcięcia 31.10.2018 r.). Z wykorzystaniem metodyki MAIC oceniono różnice w skuteczności i bezpieczeństwie w stosowaniu wymienionych technologii. Dorośli chorzy w różnych badaniach zostali dopasowani pod względem dostępnych cech wyjściowych, tj. płci, wieku (powyżej 57 lat), rasy, skali sprawności chorych ECOG (0, 1, 2), typu zdiagnozowanego nowotworu pierwotnego (rak tarczycy, nowotwór ślinianek, mięsak, rak płuc i inne), występujących przerzutów (w tym do OUN), obecności poszczególnych fuzji genu NTRK (NTRK1, NTRK2, NTRK3), kolejnej linii leczenia (0, 1, 2, 3+) oraz typu wcześniejszej terapii (z podziałem na chemioterapię, hormonoterapię, immunoterapię oraz terapię celowaną). Do analizy MAIC włączono 74 pacjentów z badań dla entrektyntibu oraz 117 i 147 pacjentów odpowiednio dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa w ramieniu larotrektyntibu. Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej, był porównywalny między badaniami (odpowiednio 26,5% i 27,0%, $p > 0,99$). Jednakże, w badaniach dotyczących larotrektyntibu, mniej pacjentów przebyło 1 lub 2 wcześniejsze linie leczenia, za to więcej pacjentów odbyło terapię 3 lub kolejnej linii w porównaniu z badaniami dotyczącymi ENT (odpowiednio 25,2% (larotrektyntib) vs 28,4% (ENT); 20,4% vs 27,0% i 27,9% vs 17,6%; różnice statystycznie nieistotne). Odsetek pacjentów, którzy otrzymywali wcześniejszą chemioterapię, był IS różny przed dopasowaniem i po dopasowaniu (odpowiednio 58,1% i 81,1%, $p < 0,01$). Odsetek pacjentów, którzy otrzymywali wcześniejszą terapię hormonalną był nieistotnie statystycznie niższy w populacji stosującej larotrektyntib w porównaniu z ENT (odpowiednio 5,1% i 12,2%, $p = 0,14$). Odsetek pacjentów otrzymujących immunoterapię i terapię celowaną był podobny dla obu terapii.

Analiza po dopasowaniu danych wykazała, że larotrektyntib wiązał się z istotnie statystycznie dłuższą medianą przeżycia całkowitego (OS) niż entrektyntib ($p < 0,05$) i nieistotnie statystycznie dłuższą medianą przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ($p = 0,07$).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) był podobny dla obu leków ($p = 0,63$). Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR) był wyższy w populacji stosującej larotrektyntib ($p < 0,05$), także czas trwania odpowiedzi (DOR) był dłuższy dla larotrektyntibu ($p < 0,05$).

Szczegółowe dane zawarto w poniższych tabelach i wykresach.

Tabela 28. Czas przeżycia całkowitego, czas wolny od progresji oraz czas trwania odpowiedzi dla podgrupy pacjentów leczonych entrektytibem i podgrupy pacjentów leczonych larotrektytibem przed i po dopasowaniu pacjentów względem podgrupy leczonej entrektytibem

Punkt końcowy	ENT Mediana (95% CI) [mies.]	LAR przed dopasowaniem			LAR po dopasowaniu		
		Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	p	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	p
OS	23,9 (16,0; n/o)	n/o (40,7; n/o)	0,43 (0,24; 0,76)	<0,01	n/d (38,7; n/o)	0,43 (0,23; 0,83)	<0,05
PFS	11,2 (8,0; 15,7)	33,0 (16,6; n/o)	0,56 (0,37; 0,86)	<0,01	19,3 (11,5; 55,7)	0,66 (0,42; 1,03)	0,07
DOR	12,9 (9,3; n/o)	41,5 (32,5; n/o)	0,33 (0,17; 0,63)	<0,001	32,5 (17,4; n/o)	0,49 (0,25; 0,98)	<0,05

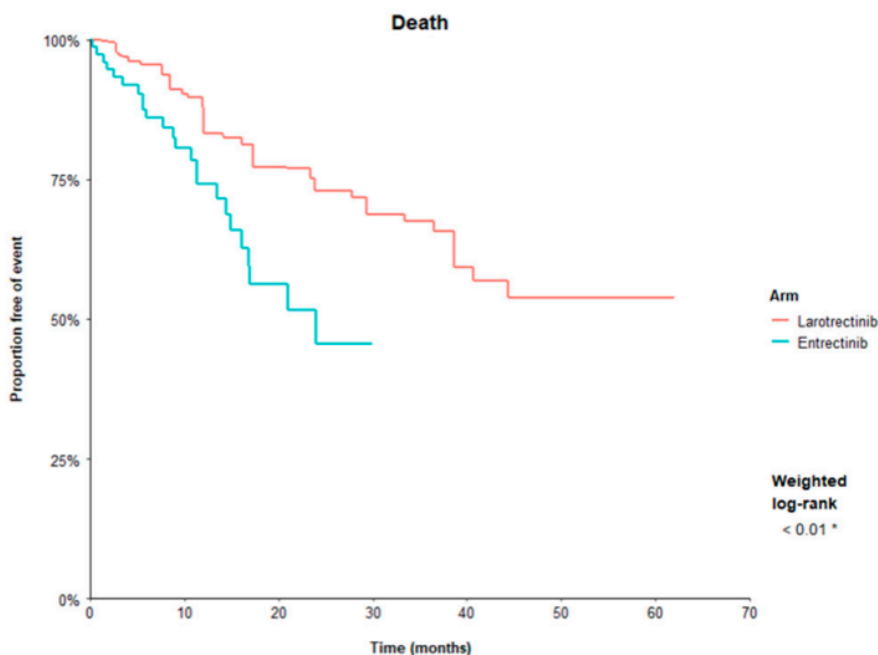
DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); ENT – entrektytib; LAR – larotrektytib; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*); n/o – nie osiągnięto

Tabela 29. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi i odpowiedź całkowita dla podgrupy pacjentów leczonych entrektytibem i podgrupy pacjentów leczonych larotrektytibem przed i po dopasowaniu pacjentów względem podgrupy leczonej entrektytibem

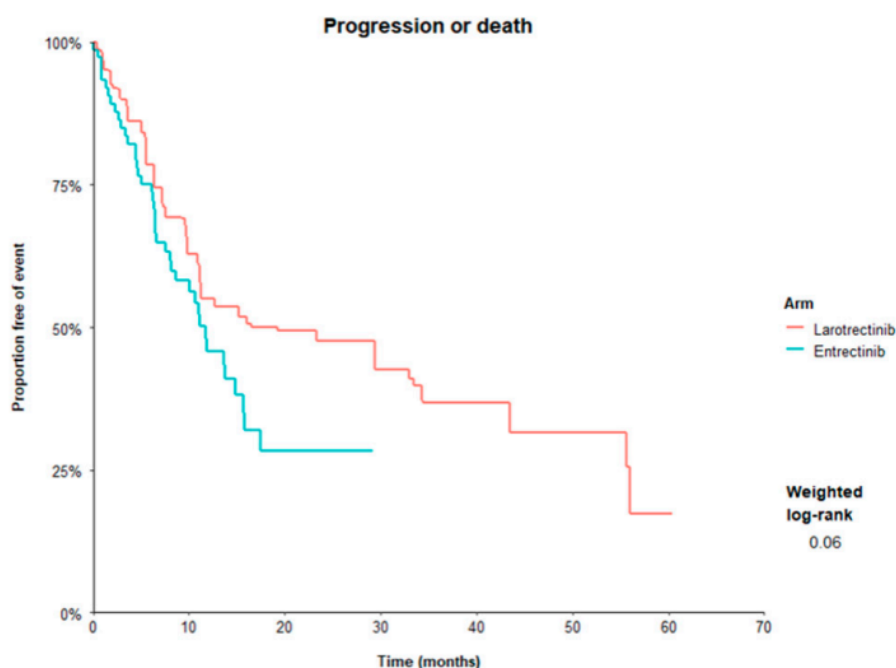
Punkt końcowy	ENT % (95% CI)	LAR przed dopasowaniem			LAR po dopasowaniu		
		% (95% CI)	RD (95% CI)	p	% (95% CI)	RD (95% CI)	p
ORR	63,5 (51,5; 74,4)	65,0 (56,1; 73,2)	1,5 (-12,5; 15,4)	0,84	67,3 (55,6; 77,2)	3,8 (-11,7; 19,3)	0,63
CR	6,8 (2,2; 15,1)	19,7 (13,2; 27,5)	12,9 (3,7; 22,1)	<0,01	20,3 (12,8; 30,6)	13,5 (2,9; 24,1)	<0,05

ENT – entrektytib; CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); LAR – larotrektytib; ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*);

Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS po dopasowaniu do pierwotnych czynników.



Rysunek 3 Całkowite przeżycie (OS) pacjentów leczonych larotrektytibem w porównaniu z entrektytibem. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS po dopasowaniu do pierwotnych czynników. Źródło: Garcia-Foncillas 2022



Rysunek 4 Przeżycie wolne od progresji (PFS) po zastosowaniu larotrektynibu w porównaniu z entrektytibem. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS po dopasowaniu pod względem pierwotnych czynników dopasowania Źródło: Garcia-Foncillas 2022

W badaniu przeprowadzono trzy analizy wrażliwości, dopasowując (1) te same zmienne, co w analizie pierwotnej, (2) zmienne z wyjątkiem dodania nowotworów żołądkowo-jelitowych oraz (3) zastąpienia liczby wcześniejszych linii terapii rodzajem wcześniejszego leczenia (chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia i terapia celowana). Wyniki analizy wrażliwości były zbieżne z wynikami analizy pierwotnej w zakresie OS, ORR, CR, DOR, oraz bezpieczeństwa. Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniającej różnice w rodzaju wcześniejszego leczenia między populacjami badanymi, stosowanie larotrektynibu wiązało się IS dłuższym PFS w porównaniu z entrektytibem (**HR=0,58 (95% CI: 0,36; 0,93)**).

W zakresie bezpieczeństwa zarówno przed, jak i po dopasowaniu nie wykazano IS różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) (odpowiednio $p=0,27$ i $p=0,40$) oraz TRAE prowadzących do przerwania leczenia analizowanymi lekami (odpowiednio $p=0,18$ i $p=0,18$). Autorzy publikacji wskazali, że wyniki sugerują wyższą skuteczność larotrektynibu i porównywalne profile bezpieczeństwa w porównaniu z entrektytibem w leczeniu raka z obecnością fuzji genu NTRK.

Analiza ta posiadała pewne ograniczenia, do których zaliczyć można małą liczebność chorych z potwierdzoną obecnością fuzji genu NTRK i wybranymi nowotworami, różnice w rozpoznanych typach guzów (w analizie wykorzystano populację zbiorczą i dopasowano tylko najczęstsze typy nowotworów). Ponadto różnica w medianie obserwacji między terapiami wynosiła mniej niż 3 miesiące, analizowano dane z dłuższego okresu obserwacji dla larotrektynibu.

Analiza wyników badań wtórnych

Do analizy klinicznej wnioskodawca włączył opracowanie Chu 2020.

- Chu 2020

Celem badania Chu 2020 było przeprowadzenie systematycznego przeglądu i metaanalizy w zakresie danych klinicznych, jakości życia oraz danych ekonomicznych dla inhibitorów NTRK u pacjentów guzami litymi, u których stwierdzono fuzję genu NTRK. W ramach przeglądu systematycznego przeszukano szereg baz, w tym m.in. Embase, Ovid, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Do przeglądu włączono 27 publikacji obejmujących 7 różnych interwencji, jednakże dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa były dostępne jedynie dla dwóch interwencji (4 badania). W ramach niniejszego opisu ograniczono się jedynie do opisu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa entrektytynu.

Łącznie wszystkie badania (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2) dotyczące entrektytynu obejmowały 173 pacjentów, wśród których 62 miało potwierdzoną obecność fuzji genu NTRK. Zgodnie z wynikami przeglądu zastosowanie entrektytynu wiązało się z uzyskaniem odsetków ORR na poziomie 57,4%. Mediana PFS wyniosła 11,2 mies. natomiast mediana OS 20,9 mies. Przy czym górna granica OS nie została osiągnięta. W badaniu

wskazano, że zdarzenia niepożądane miały zwykle stopień 1/2, a najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to: przyrost masy ciała, anemia i zmęczenie. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki wystąpiły u 27,3% pacjentów, do przerwy w przyjmowaniu leku u 25,4% oraz do przerwania leczenia u 3,9%. Wyniki powyższego badania są częściowo zbieżne z wynikami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy. Różnica może wynikać z krótszego czasu obserwacji przedstawionego w Chu 2020 (mediana czasu obserwacji: 15,5 mies.) [REDACTED].

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej (AE) i modelem wnioskodawcy.

5.2. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Rozlytrek (entrektytib) w leczeniu dorosłych oraz młodzieży od 12 r.ż. z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) i analizę kosztów konsekwencji.

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Rozlytrek porównano z komparatorem zbiorczym, w skład którego wchodzi technologie medyczne stosowane na ostatnich liniach leczenia guzów litych, które zdaniem wnioskodawcy stanowią aktualną praktykę kliniczną, opierając się na danych z badania włączonego do AKL. Przy wyborze komparatorów w analizie ekonomicznej wnioskodawca wziął pod uwagę wytyczne kliniczne oraz Obwieszczenie MZ²², uwzględnione zostały wyłącznie refundowane technologie lekowe.

Tabela 30 Komparatory przyjęte w AE wnioskodawcy z podziałem na lokalizację guza

Wskazanie	Technologia przyjęte jako komparatory
Mięsak kości	Cyklofosamid; winkrystyna; ifosfamid; etopozyd; doksorubicyna
Mięsak GIST	Regorafen b; sorafenib
Mięsak inne niż GIST	Trabektedyna; pazopanib
Rak płuca	Atezolizumab; niwolumab; nintedanib+docetaksel; docetaksel; pemetreksed
Rak ślinianek (MASC)	cisplatyna + winorelbina; cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosamid; karboplatyna + paklitaksel
Rak jelita grubego	Triflurydyna+tipiracil
Rak neuroendokryny	Ewerolimus; sunitynib; lanreotyd; oktreatyd; temozolomid ± kapecytabina
Nowotwory głowy i szyi	Niwolumab; pembrolizumab w monoterapii; pembrolizumab w skojarzeniu z pochodnymi platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i fluorouracylem
Rak piersi	Winorelbina; gemcytabina; docetaksel; paklitaksel; doksorubicyna; epirubicyna; kapecytabina
Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym	Fluorouracyl
Guzy OUN	Temozolomid (u dzieci); deksametazon
Rak trzustki	Gemcytabina; kapecytabina; FOLFIRINOX (fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan + oksaliplatyna); nab-paklitaksel + gemcytabina ± cisplatyna; oksaliplatyna + fluorouracyl ± leukoworyna; fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan
Rak tarczycy	Sorafenib; wandetanib

²² 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 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie>

Wskazanie	Technologia przyjęte jako komparatory
Pozostałe typy nowotworów (przewodu pokarmowego: żołądka, jelita cienkiego, przełyku, wątroby; ginekologiczne: jajnika, endometrium; dróg żółciowych, nerwiak zarodkowy, rak nadnercza, nowotwory męskich narządów płciowych: prącia, gruczołu krokowego; czerniak u dzieci)	W wycenie kosztowej komparatorów przyjęto średnią z oszacowanych kosztów dla wskazanych powyżej typów nowotworów.

GIST – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; MASC – rak wydzielniczy analogu sutka, ang. mammary analogue secretory carcinoma

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Biorąc pod uwagę wnioskowany sposób finansowania leku (tj. program lekowy) brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników w perspektywie płatnika publicznego. W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy zaprezentowano jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto [] czasowy zdefiniowany jako horyzont dożywni.

Dyskontowanie

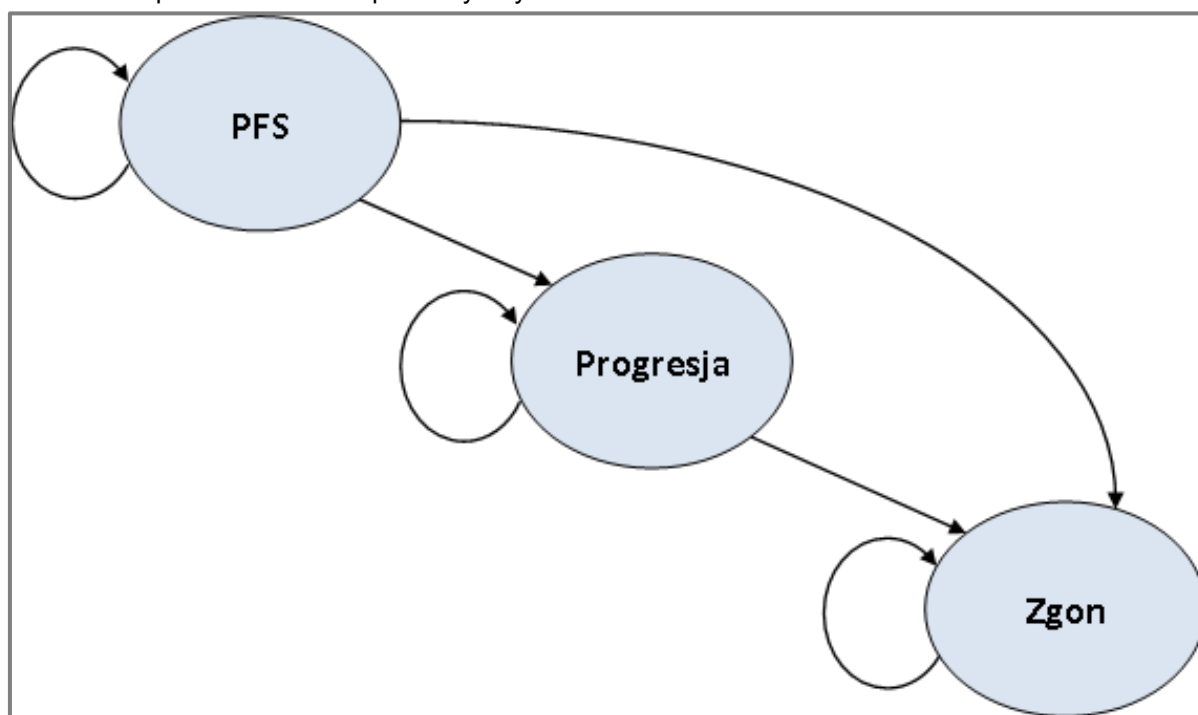
Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

Model

W AE wykorzystano model wykonany w programie Microsoft Excel. Uwzględnia on trzy wzajemnie wykluczające się stany:

- brak progresji choroby (PFS),
- progresja choroby (PROG),
- zgon.

Schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 5 Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej (źródło: AE wnioskodawcy)

Stanem początkowym modelu jest stan „brak progresji choroby” (PFS). Ze stanu PFS pacjent może przejść do stanu progresja choroby (PROG) lub do śmierci (ZGON). Ze stanu PROG, który jest stanem przejściowym

chory może przejść do stanu ZGON. Zgon stanowi stan końcowy i jest stanem pochłaniającym. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień. Liczba chorych w każdym z analizowanych stanów zdrowia została wyznaczona na podstawie krzywych PFS, TTOT (czas przyjmowania terapii entrektynibem) i OS dla interwencji oraz komparatora.

5.2.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

W modelu wyznaczono charakterystykę wyjściową pacjentów tj. wiek początkowy, masę i powierzchnię ciała. W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów przyjętych w modelu.

Tabela 31 Dane wejściowe do modelu charakteryzujące populację

Parametr	Wartość parametru	Źródło
Średni wiek początkowy [lata]	[redacted]	[redacted]
Masa ciała [kg]	[redacted]	
Powierzchnia ciała [m ²]	[redacted]	

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Do modelowania skuteczności w ramieniu entrektynibu wykorzystano dane z badań: [redacted]

Natomiast do modelowania skuteczności w ramieniu komparatora wykorzystano dane z analizy wewnątrzgrupowej Krebs 2021 ([redacted] charakterystykę badania opisano w niniejszej AWA w rozdz.4.1.3.1).

W analizie przyjęto, iż zdarzenia niepożądane w obu ramionach są zbieżne, wykorzystano dane dla ENT z badań STARTRK uwzględniając zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE od 3. do 5. stopnia nasilenia [redacted])

Założono, że pojawienie się zdarzeń niepożądanych nie będzie skutkować obniżką użyteczności u chorych.

Szczegóły wykorzystanych w modelu danych dot. skuteczności oraz bezpieczeństwa entrektynibu przedstawiono w rozdz.4.2.1.1 oraz 4.2.1.2 AWA.

Prawdopodobieństwo przejść między stanami

Prawdopodobieństwo pozostania pacjenta w stanie PFS w ramieniu entrektynibu zostało określone za pomocą dopasowania rozkładu parametrycznego do krzywej KM PFS, przy wykorzystaniu rozkład log-logistycznego w oparciu o statystykę AIC i BIC wskazującą na najlepsze dopasowanie. Przy modelowaniu krzywej OS oraz TTOT wykorzystano również rozkład [redacted]

W ramieniu komparatora (terapię stosowane przed entrektytibem) w ramach modelu dane dotyczące przebiegu krzywej Kaplana-Meiera dla PFS oparto na krzywej KM dla TTD, przyjmując, iż jest ona zbieżna z krzywą PFS. Następnie dopasowano parametryczny rozkład prawdopodobieństwa do krzywej, przy wykorzystaniu rozkład log-logistycznego w oparciu o statystykę AIC i BIC wskazującą na najlepsze dopasowanie. Z uwagi na brak danych dla OS w ramieniu komparatora, w wariancie podstawowym analizy, krzywą przeżycia całkowitego modelowano przy uwzględnieniu proporcji pomiędzy OS i PFS analogicznie, jak w przypadku wnioskowanej technologii medycznej.

Szczegółowe dane dot. dopasowania testowanych rozkładów do modelowania PFS i TTOT i OS w ramieniu interwencji i komparatora zaprezentowano na str. 26-33 AE wnioskodawcy.

Wpływ przyjęcia pozostałych rozkładów na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono i oceniano następujące różniące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty po progresji choroby;
- koszty leczenia paliatywnego;
- koszty leczenia działań niepożądanych

Koszt leczenia wspomagającego uznano za nieróżniące. Należy podkreślić, że w modelu przyjęto, iż zdarzenia niepożądane w obu ramionach są zbieżne, a koszt ten naliczany jest jednorazowo. Biorąc to pod uwagę koszty te należy uznać za nieróżniące, brak jest wyjaśnienia w analizie Wnioskodawcy dlaczego koszty te zostały uznane za różniące i uwzględnione w oszacowaniach. Szczegóły dot. oszacowania kosztów AEs uwzględnionych w modelu przedstawiono w rozdz. 6.3 AE wnioskodawcy.

Koszt interwencji

W analizie podstawowej przyjęto dawkę dobową 600 mg zgodną z dawkowaniem u dorosłych z ChPL Rozlytrek oraz badaniami włączonymi do AKL.

Wnioskowaną cenę zbytu netto dla prezentacji leku Rozlytrek 200 mg (90 kapsulek), Rozlytrek 100 mg (30 kapsulek) zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 33 Koszty leku Rozlytrek uwzględnione w analizie

Prezentacja leku	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rolytrek 200 mg, 90 kapsulek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rozlytrek 100 mg, 30 kapsulek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leku Rozlytrek podczas miesięcznej terapii	[REDACTED]			[REDACTED]		

CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu

Koszty komparatora

Koszt komparatora oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ²³, Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji (dane do listopada 2022 r.), danych refundacyjnych NFZ (dane refundacyjne z okresu od 11.2021 r. do 10.2022 r. dla leków w refundacji aptecznej oraz dane refundacyjne z okresu styczeń – czerwiec 2022 roku dla leków refundowanych w ramach PL), sprawozdania NFZ (Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za okres od 2016 r. do 2022 r.). Dawkowanie przyjęto na podstawie ChPL oraz Programów Lekowych B.3. i B.6 (szczegóły dot. dawkowania przedstawiono w tabeli 10 AE wnioskodawcy str. 40).

Średni koszt za 1 mg leków uwzględnionych w ramieniu komparatora przedstawia poniższa tabela.

Tabela 34 Średni koszt za 1 mg leków uwzględnionych w analizie podstawowej wnioskodawcy w ramieniu komparatora

Substancja	Średni koszt za 1 mg substancji	Źródło
Atezolizumab	8,3291	Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ
Cisplatyna	0,4767	Komunikat DGL
Cyklofosfamid	0,0567	Obwieszczenie MZ
Deksametazon	0,7655	
Docetaksel	0,7879	Komunikat DGL
Dokсорubicyna	0,6243	
Epirubicyna	1,7502	
Etopozyd	0,1521	
Ewerolimus	12,0255	
Fluorouracyl	0,0135	
Gemcytabina	0,0456	
Ifosfamid	0,1203	
Irynotekan	0,2405	
Kapecytabina	0,0031	
Karboplatyna	0,2057	
Lanreotynib	42,4204	
Leukovorin (CALCII FOLINAS)	0,1623	DGL

²³ 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 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie>

(występującego zarówno w postaci doustnej, jak i dożylniej), iż koszt podania będzie rozliczany w ramach świadczenia Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem nr 17/2022/DGL²⁴. Natomiast dla leków podawanych w ramach programów lekowych zgodną ze świadczeniem Hospitalizacja w trybie jednodniowym związaną z wykonaniem programu zgodnie z Zarządzeniem nr 160/2022/DGL²⁵. W przypadku, gdy w ramach jednego wskazania (rodzaj nowotworu) uwzględniono więcej niż jeden komparator, jako koszt podania przyjęto średnią arytmetyczną z kosztów podania dla poszczególnych substancji.

Tabela 36 Koszt podania leków

Postać leku	Kod świadczenia	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt świadczenia
Leki stosowane w ramach chemioterapii			
Dożylna	5.08.05.0000172	Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313,00
Dożylna/ doustna	5.08.05.0000173	Podstawowa porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	181,00
Leki stosowane w ramach programów lekowych			
Dożylna	5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72

Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W ramach wyceny kosztów diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności wyodrębniono dwie grupy chorych: chorych, którzy znajdują się w stanie PFS oraz chorych w stanie progresji. Przyjęto, iż pacjenci w stanie PFS znajdują się w programach lekowych lub otrzymują chemioterapie. Pacjentom, w tym stanie przypisano koszt ryczałtu diagnostyki odpowiednich programów lekowych lub koszt oceny skuteczności chemioterapii²⁴.

W ramieniu wnioskowanej technologii przyjęto, że koszt monitorowania skuteczności leczenia w stanie PFS rozliczany będzie w ramach świadczenia Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca na podstawie Zarządzenia Nr 160/2022/DGL²⁵.

Natomiast w ramach oszacowania kosztu monitorowania skuteczności leczenia komparatorem zbiorczym uwzględniono kategorie refundacyjne leków stosowanych w ramach poszczególnych wskazań i przyjęto średnią arytmetyczną z ich kosztów, uwzględniono również [redacted] (szczegóły w Tabela 35). Dla leków refundowanych w ramach PL założono, iż koszt monitorowania ich skuteczności będzie rozliczany na podstawie kosztu diagnostyki w odpowiednich PL zgodnie z Zarządzeniem Nr 160/2022/DGL²⁵. Natomiast dla leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii przyjęto, iż koszt ten będzie rozliczany w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* zgodnie z Zarządzeniem nr 17/2022/DGL²⁴ i odbywać się będzie co 2 miesiące.

Wycena przyjętych kosztów diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia dla pacjentów w stanie PFS została przedstawiona w poniższych tabelach.

Tabela 37 Wycena kosztów oceny skuteczności leków stosowanych w PL oraz chemioterapii w grupie chorych w stanie PFS (źródło: model AE wnioskodawcy)

Kod świadczenia	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena [PLN]
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (<u>wnioskowany entrektytib</u> , atezolizumab, niwolumab, nintedanib)	3 927,00
5.08.08.0000013	Diagnostyka w programie leczenia mięsaków tkanek miękkich (trabektedyna)	3 665,60
5.08.08.0000113	Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (leczenie adjuwantowe: sorafenib)	1 480,00
5.08.08.0000114	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (triflurydyna z typiracylem)	3 579,50
5.08.08.0000068	Diagnostyka w programie leczenia mięsaków tkanek miękkich (pazopanib)	2 102,63

²⁴ <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/chemioterapia>

²⁵ <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa>

Kod świadczenia	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena [PLN]
5.08.08.0000136	Diagnostyka w programie leczenia agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (wandetanib)	3 744,00
5.08.08.0000152	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, różnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/oksyfilnym - z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym – 1 rok terapii (sorafen b)	3,466.40
5.08.08.0000153	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, różnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/oksyfilnym - z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym – 2 i kolejny rok terapii (sorafen b)	1 486,40
5.08.08.0000094	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki (paklitaksel z albuminą)	5,314.00
5.08.08.0000060	Diagnostyka w programie leczenia wysokodróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ewerolimus sunitynib)	1,610.60
5.08.08.0000133	Diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi niwolumabem lub pembrolizumabem (niwolumab, pembrolizumab)	2,956.00
5.08.08.0000094	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki	5,314.00
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące)	270,40
nd.	Roczny koszt oceny skuteczności chemioterapii*	1 622,40

* przyjęto średnio raz na dwa miesiące

Leczenie po progresji

W ramach kosztów po progresji choroby uwzględniono koszt leczenia bólu oraz koszt porady lekarskiej. W celu wyznaczenia kosztu leczenia bólu występującego u chorych przyjęto średnią z wyceny następujących substancji: tramadol+paracetamol, tramadol, siarczan morfiny, deksametazon oraz paracetamol. Koszt poszczególnych substancji oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ²⁶, Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji (dane do listopada 2022 r.), danych refundacyjnych NFZ (dane refundacyjne z okresu od 11.2021 r. do 10.2022 r. dla leków w refundacji aptecznej oraz dane refundacyjne z okresu styczeń – czerwiec 2022 roku dla leków refundowanych w ramach PL), sprawozdania NFZ (Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za okres od 2016 r. do 2022 r.) oraz danych ze strony Medycyny praktycznej²⁷. Natomiast koszt porady założono jako koszt świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej zgodnie z Zarządzeniem nr 12/2023²⁸ (44 PLN) z częstotliwością wynoszącą raz na miesiąc.

Tabela 38 Koszty leków oraz świadczeń uwzględnione w grupie chorych w stanie po progresji

Substancja/świadczenie	DDD (mg)	Koszt miesięczny [PLN] p. NFZ	Średni miesięczny koszt leczenia bólu [PLN] p. NFZ	Łączny koszt 7-dniowy leczenia po progresji [PLN] p. NFZ
Tramadol+Paracetamol	2 600,00	95,62	93,07	31,52
Tramadol	300,00	66,63		
Siarczan morfiny	130,00	155,13		
Deksametazon	8,00	147,98		
Paracetamol	3 000,00	0,00		
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (kod: 5.30.00.0000011)	Nd	44,00	44,00	

Nd – nie dotyczy, DDD – dobowy dawka leku, ang. defined daily dose

²⁶ 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 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie>

²⁷ [Leki od A do Z - Baza leków - Medycyna Praktyczna \(mp.pl\)](https://www.gov.pl/web/zdrowie/leki-od-a-do-z-baza-lekow-medycyna-praktyczna-mp-pl)

²⁸ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/porada>

Koszty leczenia paliatywnego

Koszt leczenia paliatywnego naliczono w modelu jednorazowo i przyjęto go na podstawie Zarządzenia nr 196/2021/DSOZ²⁹. Wnioskodawca na podstawie publikacji Ciałkowska-Rysz 2018 przyjął, iż średni czas hospitalizacji chorego w opiece paliatywnej wynosi 13 dni, a na podstawie założeń własnych przyjął, że 50% chorych przebywa w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej.

Jako dzienny koszt opieki paliatywnej w analizie wyznaczono średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo i jej wartość wyniosła 534,22 PLN. Biorąc pod uwagę liczbę dni hospitalizacji chorego oraz odsetek chorych przebywających w hospicjum stacjonarnym i w oddziale medycyny paliatywnej przyjęto, iż łączny koszt opieki terminalnej wynosi 6 944,87 PLN.

Użyteczność

Użyteczności stanów zdrowia dla wnioskowanego leku w modelu AE wnioskodawcy określono na podstawie analizy zbiorczej badań STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA. W żadnym z badań dotyczących entrektytynu nie oceniano jakości życia chorych po progresji, w związku z czym założono, że użyteczność chorych po progresji będzie taka sama, jak w przypadku komparatora zbiorczego – przyjęto średnią ważoną z użyteczności dla poszczególnych wskazań.

Ze względu na brak danych dot. jakości życia pacjentów z fuzją genu NTRK po stronie przyjętego komparatora w ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu w AKL oraz dodatkowego przeglądu systematycznego w AE, wnioskodawca przeszukał niesystematycznie m.in.: raporty NICE, dostępne przeglądy kliniczne i ekonomiczne dot. poszczególnych nowotworów m.in. mięsaki, rak płuca, MASC, rak piersi, tarczycy, jelita grubego, trzustki, guzy neuroendokrynne. W ramieniu komparatora użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie odnalezionych publikacji Färkkilä 2013, Noel 2015, Fordham 2015, Chouaid 2013, Romanus 2012, Reichardt 2012, Meng 2017, Shirowa 2017, Pickard 2016 (publikacje nieuwzględnione w AKL).

Wartości użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia w ramieniu komparatora, wraz ze źródłem danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39 Wartości użyteczności w ramieniu komparatora w poszczególnych stanach zdrowia w zależności od umiejscowienia guza

Wskazanie	Użyteczność w stanie PFS	Użyteczność w stanie PPS	Źródło
Mięsaki	0,690	0,560	Reichardt 2012
Rak płuca	0,710	0,670	Chouaid 2013
MASC	0,830	0,620	Noel 2015
Rak piersi wydzielniczy	0,812	0,772	Shirowa 2017
Rak tarczycy	0,870	0,520	Fordham 2015
Rak jelita grubego	0,835	0,820	Färkkilä 2013
Guzy neuroendokrynne	0,776	0,726	Meng 2017
Rak trzustki	0,810	0,730	Romanus 2012
Pozostałe typy nowotworów	0,780	0,636*	Pickard 2016
Wartość jakości życia uwzględniona w modelu	0,77	0,64	Założenie na podstawie dostępnych publikacji, ważone udziałem każdego typu nowotworu z analizy zbiorczej badań klinicznych dla ENT

*przyjęto średnią z wartości użyteczności dla pozostałych wskazań

Wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnione w ramieniu interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

²⁹ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/opiekapaliatywna>

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Wyniki pozostałych wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 9 AE wnioskodawcy.

[Redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykonano 1000 iteracji.

[Redacted]

Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.



[Redacted]



5.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Wnioskodawca populację, której dot. AE zdefiniował jako pacjentów z guzami litymi, wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin od 12 r.ż. natomiast AE została przeprowadzana w oparciu o dane jedynie dla pacjentów dorosłych. Szczegółowy komentarz w rozdz. 5.4.1.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	W ramach analizy nie uwzględniono alternatywnego dawkowania dla populacji dzieci i młodzieży ≥ 12 r.ż.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca jako komparator dla analizowanej technologii obrał opcje leczenia pozycjonowane w wytycznych klinicznych na końcowych liniach leczenia. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, tj.: „wyczerpanie możliwości terapeutycznych lub brak innych terapii, dla których ustalono korzyści kliniczne w danym wskazaniu” oraz opinie ekspertów w tym zakresie terapie uznawane za skuteczne w danym wskazaniu nie powinny stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii, a jako technologię opcjonalną dla produktu Rozlytek należałoby przyjąć najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Ponadto należy zwrócić uwagę na brak zgodności komparatorów pomiędzy analizami: kliniczną i ekonomiczną. W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono substancje refundowane w Polsce i wymieniane przez wytyczne, jako terapie stosowane na ostatnich liniach leczenia, natomiast dane z włączonych do analizy badań klinicznych dot. również terapii nierefundowanych. Dodatkowo ze względu na fakt, iż od marca 2023 r. refundowany jest larotrektytib w PL B.144, obecnie stanowi on również terapię opcjonalną. Powyższy problem omówiono szczegółowo w rozdziale 3.5 niniejszej analizy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Jako technikę analityczną wybrano analizę użyteczności kosztów, argumentując wykazaniem różnic pomiędzy wnioskowaną technologią, a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Zaznaczyć należy, iż w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań, w których porównywano wnioskowaną technologię z obranymi komparatorami. Dane dotyczące analizy porównawczej pochodzą z retrospektywnego zestawienia danych. W związku z powyższym jako preferowaną metodę przeprowadzenia analizy ekonomicznej należy uznać analizę konsekwencji kosztów. Dodatkowo w przypadku populacji pediatrycznej dane pochodzą jedynie z jednoramiennego badania klinicznego, co także sugeruje możliwość przeprowadzenia jedynie analizy konsekwencji-kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach populacji pediatrycznej nie przedstawiono danych dot. skuteczności w odniesieniu do żadnego komparatora – przedstawiono tylko badanie jednoramienne dla ENT. Natomiast dla populacji dorosłych odnaleziono retrospektywne badanie Krebs, w którym przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla ENT i komparatora zbiorczego. Biorąc powyższe pod uwagę należy podkreślić, że wnioskodawca dokonał przeglądu systematycznego, jednak nie przedstawiono porównania z wybranym komparatorem na podstawie tego przeglądu.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	W ramach analizy podstawowej wnioskodawca przyjął [REDAKTOWANO] horyzont czasowy, który zdefiniował jako dożywotni. Należy podkreślić niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących entrektytib w badaniach klinicznych (analiza zbiorcza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK 2, co znacząco wpływa na niepewność wyników. [REDAKTOWANO] Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów wchodzących do modelu [REDAKTOWANO] oraz fakt, iż oceniana technologia lekowa ma stanowić ostatnią linię leczenia pacjentów, modelowane przeżycie całkowite w horyzoncie analizy wydaje się niewiarygodne. [REDAKTOWANO] Szczegółowy komentarz w tym zakresie przedstawiono w rozdz. 5.4.1.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	W ramach AKL wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematycznego po stronie komparatora. [REDAKTOWANO] Natomiast w wyniku przeprowadzonego w AE przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia w populacji pacjentów z fuzją NTRK nie odnaleziono badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Odnaleziono jedynie badanie Kummar 2021 dot. jakości życia pacjentów leczonych larotrektytibem, który nie został uwzględniony przez wnioskodawcę jako komparator. Jego wyniki zostały przedstawione w AE wnioskodawcy str, 134-135.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Ze względu na brak danych dot. jakości życia pacjentów z fuzją genu NTRK po stronie komparatora, wnioskodawca dokonał przeglądu niesystematycznego użyteczności stanów zdrowia, a więc wartości użyteczności określono na podstawie publikacji nieuwzględnionych w AKL.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Wnioskodawca wskazuje, że dane dot. jakości życia wykorzystane w ramieniu ENT pochodziły z analizy zbiorczej badań: STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA, [redacted] Wartości użyteczności stanów uwzględnionych w modelu w ramieniu komparatora pochodzą z publikacji wtórnych pozyskanych w sposób niesystematyczny. Ponadto wnioskodawca nie podał uzasadnienia wykorzystania danych z powyższych publikacji. W publikacjach tych do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D, a w celu oszacowania użyteczności na ich podstawie w obliczenia użyto norm dla populacji brytyjskiej, a nie polskiej. Brak jest jednocześnie informacji dotyczącej rodzaju wykorzystanych norm do określenia użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w ramieniu entrekty nibu. Ponadto w rekomendacji refundacyjnej NICE 2020 dla ENT wskazano, że jest mało prawdopodobne, aby szacunki dotyczące użyteczności stanów zdrowia można było uogólnić na praktykę kliniczną, biorąc pod uwagę pozycję entrekty nibu w ścieżce leczenia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę wartości skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.4.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 12 analizy ekonomicznej wnioskodawcy):

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Komentarz agencji:

Należy podkreślić niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących entrekty nibu.

[redacted] Warto zaznaczyć, że w analizie dostarczonej do kanadyjskiej agencji CADTH 2022 (dotyczy jedynie populacji dorosłych) w modelu AE dla Rozlytreku założono 10-letni horyzont.

- Niniejsza analiza w zakresie kategorii takich jak dawki, krzywe przeżycia całkowitego, krzywe przeżycia bez progresji choroby czy zdarzenia niepożądane oparta została na danych dotyczących wyłącznie dorosłej populacji chorych.

Komentarz Agencji: dane dot. skuteczności Rozlytreku w populacji pediatrycznej przedstawione w AKL dostępne są jedynie dla takich punktów końcowych jak: odpowiedź na leczenie (ogólna, całkowita, częściowa,

stabilizacja choroby, progresja), czas trwania odpowiedzi i czas do wystąpienia odpowiedzi. Brak jest danych dot. przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pediatrycznej stosującej entrektytib. W modelu wnioskodawcy przyjęto, że skuteczność dla dzieci jest spójna z wynikami dla dorosłych. Powołano się m.in. na fakt, że odsetek uzyskiwanych odpowiedzi (CR+PR) (60% n=9/15) na leczenie wśród dzieci z fuzją NTRK (dla populacji szerszej niż wskazana – do badania włączono bowiem również populację dzieci poniżej 12 roku życia) jest zbliżony do odsetka odpowiedzi na leczenie dla dorosłych (pacjenci z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii) (60,5%, n=23/38). Warto zaznaczyć, że dawkowanie u dzieci w wieku ≥ 12 lat zgodnie z ChPL Rozlytrek jest zmodyfikowane w porównaniu do dorosłych co nie zostało uwzględnione w modelu. Ponadto nie uwzględniono różnic w bezpieczeństwie terapii ENT w grupie pacjentów dorosłych i dzieci (tabela 41 AWA oraz ChPL Rozlytrek: *działaniami niepożądanymi stopnia nasilenia 3 lub 4 o częstotliwości wyższej (częstotliwość wyższa o co najmniej 5%) wśród dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi były: neutropenia (28,1% w porównaniu z 3,4%), zwiększenie masy ciała (21,9% w porównaniu z 6,9%), ból głowy (6,3% w porównaniu z 0,6%) i złamania kości (12,5% w porównaniu z 1,9%)*). Należy podkreślić, że wyniki w zakresie skuteczności dla populacji pediatrycznej pochodzą wyłącznie z badania jednoramiennego. Wnioskodawca nie przedstawił wyników skuteczności dla obranego komparatora w tej populacji.

- *Lek Rozlytrek jest jednym z pierwszych w swojej klasie, wysoce selektywnym inhibitorem TRK, który wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, po wcześniejszej standardowej terapii lub jako terapia początkowa, gdy nie ma dostępnych satysfakcjonujących opcji leczenia. Ze względu na rzadkie występowanie nowotworów z fuzją NTRK, zróżnicowanie histologiczne nowotworów, brak aktualnie dostępnych skutecznych terapii dedykowanych chorym w analizowanym wskazaniu uznano, że przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego dla leku Rozlytrek w porównaniu z aktywnymi komparatorami nie jest możliwe. Uwzględniając liczną grupę typów nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, nie jest możliwym przeprowadzenie dla wszystkich tych typów nowotworów jednego zbiorczego badania randomizowanego (względy metodyczne), nie jest również możliwe przeprowadzenie badań randomizowanych dla poszczególnych typów nowotworów (ultra-rzadkie wskazania, brak alternatywnych terapii). (...) w momencie realizacji programu badawczego dla entrektytibu nie było żadnych zarejestrowanych terapii celowanych dla chorych z guzami litymi z fuzjami genów NTRK, co oznacza, że nie istniał wspólny komparator, który można by zastosować w badaniu porównawczym dla wszystkich typów nowotworów łącznie. Jest to dodatkowy argument dla braku możliwości przeprowadzenia badania porównawczego. Ze względu na różnorodność standardów leczenia podstawowych chorób onkologicznych nie ma bowiem możliwości zdefiniowania jednorodnego ramienia kontrolnego (zwłaszcza w przypadku chorych nawrotowych i opornych, którzy stanowią zdecydowaną większość populacji docelowej).*

Komentarz Agencji:

W odniesieniu do powyższych ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę należy wskazać, iż model ekonomiczny w zakresie skuteczności technologii wnioskowanej oparty jest na wynikach analizy zbiorczej badań; ALKA, STARTRK-1 oraz STARTRK-2 w ramieniu ENT oraz danych z analizy wewnątrzgrupowej Krebs 2021 (dot. pacjentów z udokumentowaną progresją choroby przed zastosowaniem ENT) w ramieniu komparatora.

ponadto są to pacjenci z rozpoznaniem odpowiadającymi jedynie części wskazań z populacji docelowej tj. 17 rodzajów nowotworów, najczęściej byli to pacjenci z rozpoznaniem: mięsaka, niedrobnokomórkowego raka płuca oraz MASC, natomiast po jednym pacjencie z rozpoznaniem: guzy nadnerczy, rak dróg żółciowych, nowotwory przewodu pokarmowego (inne niż rak jelita grubego), nerwiak zarodkowy, rak prącia i rak gruczołu krokowego. Natomiast uwzględniane w modelu dane z analizy wewnątrzgrupowej Krebs 2021 w ramieniu komparatora dot. jedynie 13 wskazań. Szczegółowe informacje w rozdz. 4.1.3.2 AWA oraz str. 224-225, 245 AKL wnioskodawcy. Dodatkowo należy wskazać, że efekt terapii entrektytibem jak wskazano w AKL w rozdz. 4.1.3.2 AWA może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza oraz stosowania wcześniej innej terapii systemowej (uzyskano większy odsetek

), na co wskazuje również ChPL. Stąd przyjęcie wyniku łącznego dla ograniczonej liczby wskazań, w tym heterogenicznej dla interwencji i komparatora wpływa na znaczną niepewność wyników uzyskanych w analizie. Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, iż w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach AKL nie odnaleziono badań, w których porównywano wnioskowaną technologię z obranymi komparatorami. Dane dotyczące analizy porównawczej pochodzą z retrospektywnego zestawienia danych z analizy Krebs 2021. W związku z powyższym jako preferowaną metodę przeprowadzenia analizy ekonomicznej należy uznać analizę konsekwencji kosztów.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto wnioskowanych prezentacji produktu Rozlytrek, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas stosowanej tj. komparatora globalnego (art. 13. ust. 3. i 4. Ustawy o refundacji). Należy zwrócić uwagę, iż przeprowadzone przez wnioskodawcę obliczenia są błędne ze względu na brak przeprowadzonego rankingu CUR dla poszczególnych komparatorów jednostkowych. Niemniej, biorąc pod uwagę analizowane wskazanie i przyjmując, iż komparatorem dla wnioskowanej technologii w momencie składania wniosku było BSC, w opinii analityków Agencji nie zachodziły okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu**Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 14 analizy ekonomicznej wnioskodawcy):**

- Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie analizy zbiorczej STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA związane jest z faktem, że nie są dostępne szczegółowe dane dla chorych w Polsce. Nie jest to jednak ograniczenie, które rzutuje na wnioski w zakresie opłacalności i precyzję oszacowanych wyników analizy.*
- Do kategorii kosztowych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy zaliczono: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty progresji choroby, koszty leczenia paliatywnego oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt leczenia wspomagającego uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych.*
- W analizie przyjęto, iż zdarzenia niepożądane w obu ramionach są zbieżne. Uwzględniono zdarzenia niepożądane od 3 do 5 stopnia nasilenia, [redacted] Ponadto założono, iż pojawienie się zdarzeń niepożądanych nie będzie skutkowało obniżką użyteczności u chorych.*

Komentarz Agencji: w modelu przyjęto, iż zdarzenia niepożądane w obu ramionach są zbieżne [redacted] nie jest to jednak uzasadnione danymi przedstawionymi w ramach AKL, ze względu na brak danych o bezpieczeństwie stosowania komparatora. W modelu nie uwzględniono, także obniżki użyteczności związanej z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Powyższe stanowi ograniczenie analizy i może wpływać m.in. na zawyżone wartości QALY w ramieniu ENT.

- Założono, iż koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia entrektytibem w stanie przeżycia wolnego od progresji będzie taki sam jak w przypadku Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ze względu na wysoką zbieżność zestawu badań diagnostycznych z Wnioskowanym programem lekowym.*

Komentarz Agencji:

W związku z wejściem do refundacji programu B.144 (od marca 2023 r. lek Vitrakvi) koszty obejmujące wykonanie programu dla entrektytibu prawdopodobnie będą pokrywały się z kosztami określonymi dla istniejącego programu – zgodnie z Zarządzeniem nr 82/2023/DGL³¹: świadczenie (kod: 155 5.08.08.0000203) Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) – 1 rok leczenia, który został wyceniony na 4 844,00 zł oraz (kod: 156 5.08.08.0000204) 2 i kolejny rok terapii wyceniony na 2 832 zł. W modelu wnioskodawca przyjął, iż koszty obejmujące wykonanie programu dla entrektytibu, będzie równy wycenie świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca* i wynosić będzie 3 927 PLN – wartość wyższa niż dla PL B.144 w 2 i kolejnym roku terapii.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W momencie składania wniosku dla leku Rozlytrek badania genetyczne wprawdzie nie były rutynowo wykonywane u pacjentów w ocenianym wskazaniu ze względu, na fakt, iż rodzaj stosowanego leczenia nie zależał od obecności fuzji NTRK. W modelu ekonomicznym wnioskodawca nie uwzględnił konieczności poniesienia kosztów badania genetycznego. Należy mieć na względzie, iż refundacja powyższej terapii będzie się wiązała z koniecznością wykonywania testów diagnostycznych w populacji znacznie szerszej niż wnioskowana, ze względu na szeroki wachlarz rozpoznań, w których mogą być

³¹ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-822023dgl.7660.html>

stosowane, co zostało poruszone również w AWA Vitrakvi. Niemniej produkt Vitrakvi jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

- W ramach kosztów po progresji choroby uwzględniono m.in. koszt leczenia bólu wyznaczony jako średnia z wyceny następujących substancji: tramadol+paracetamol, tramadol, siarczan morfiny, deksametazon oraz paracetamol, nie przedstawiono jednak uzasadnienia dot. wyboru ww. substancji.
- W ramach oszacowania kosztów leczenia paliatywnego wykorzystano raport Ciałkowska-Rysz 2018, na podstawie którego ustalono, że średni czas hospitalizacji chorego w opiece paliatywnej wynosi 13 dni. Natomiast arbitralnie przyjęto, że 50% chorych przebywa w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej, nie przedstawiono uzasadnienia dla powyższego założenia.

5.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną wnioskodawca przeprowadził poprzez testowanie zerowych i skrajnych wartości parametrów. Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM.

Walidacja zewnętrzna

Ze względu na brak długoterminowych badań dla interwencji odstąpiono od wykonywania walidacji zewnętrznej.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 analizy ekonomiczne NICE 2020 oraz Huygens 2023. Analitycy Agencji odnaleźli dodatkowo analizę ekonomiczną CADTH 2022 oraz SMC 2021.

W analizie NICE 2020 zostały uwzględnione te same kategorie kosztowe i efekty zdrowotne jak te uwzględniane w niniejszej analizie. Porównano w niej entrektynib z komparatorem zbiorowym (nie jest możliwe określenie jakie konkretnie leki/terapię wchodziły w skład komparatora w modelu NICE). Całkowity zysk LY oraz całkowite QALY przyjęły wartość odpowiednio 1,74 oraz 1,12. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł 54 646 GBP (284 011,66 PLN³²). Szczegółowy opis analizy przeprowadzonej przez NICE znajduje się w rozdz. 9 AWA.

W publikacji Huygens 2023 przedstawiono dane dot. opłacalność leczenia entrektynibem. Oceniono efektywność kosztową testowania wszystkich pacjentów pod kątem fuzji NTRK i leczenia pozytywnie zdiagnozowanych pacjentów entrektynibem w porównaniu z brakiem testowania i standardową opieką (SoC) dla wszystkich pacjentów. W analizie podstawowej inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł 169 957 EUR/QALY (753 436,38 PLN/QALY³³). Natomiast wykluczenie kosztów związanych z testowaniem pacjentów pod kątem obecności NTRK zmniejszyło wskaźnik ICER o ok. 79%, z 169 957 EUR/QALY do 36 290 EUR/QALY (160 877,20 PLN/QALY³³). W publikacji podkreślono, że jeśli badania genetyczne u chorych na nowotwory (m.in. panele RNA-NGS, które mogą identyfikować fuzje genów NTRK) staną się standardową praktyką, entrektynib może być efektywny kosztowo. Jednakże należy podkreślić, iż przeprowadzone oszacowania są niepewne z powodu ograniczeń danych. Pomimo oszacowania specyficznej dla guza skuteczności SoC, autorzy musieli założyć, że skuteczność entrektynibu była stała w różnych typach guzów z powodu małej liczby obserwacji na typ guza w próbach dla entrektynibu. Wykluczyło to oszacowanie wiarygodnej skuteczności specyficznej dla guza.

W analizie CADTH 2022 wartość ICER dla entrektynibu wyniósł 1 272 991 USD CAD/QALY (3 831 702,91 PLN/QALY) w porównaniu z terapią standardową (ang. standard of care) we wszystkich typach nowotworów. Obliczona wartość parametru ICER nie obejmowała jednak kosztów badań ani dodatkowych kosztów leczenia w przypadku niepowodzenia terapii. Natomiast analizę SMC 2021 przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym (30 lat). Wartość parametru ICER wyniosła £37,398/QALY³⁴ (194 095,62 PLN/QALY). Komitet podkreślił niepewność związaną z efektywnością kosztową ENT.

³² Kurs funta brytyjskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 14.07.2023 r. 1 GBP = 5,1973 PLN

³³ Kurs euro określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 18.07.2023 r. 1 EUR = 4,4331 PLN

³⁴ Kurs funta brytyjskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 14.07.2023 r. 1 GBP = 5,1973

5.4.4. Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę, iż larotrektytib od marca 2023 r. jest refundowany w ramach programu lekowego B.144 stanowi on terapię opcjonalną dla wnioskowanego entrektytibu. W ramach oszacowań własnych Agencji przedstawiono zestawienie kosztów miesięcznej terapii entrektytibem (ENT) i larotrektytibem (LAR) w populacji dorosłych i dzieci powyżej 12 r.ż.

W oszacowaniach uwzględniono:

- koszt za mg: [redacted], larotrektytib – cena na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20 czerwca 2023 r.³⁵: 4,00 PLN/mg oraz [redacted]
- dawkowanie leków na podstawie ChPL Rozlytrek dla entrektytibu: dorośli – dawka 600 mg/dzień, dzieci – dawka 400 mg/dzień (dawka dla pacjentów z powierzchnią ciała od 1,11 m² do 1,50 m²) oraz ChPL Vitrakvi dla larotrektytibu: dorośli – 200 mg/dzień, dzieci – dawka 100 mg/m² powierzchni ciała, max. 200 mg na dobę, w oszacowaniach przyjęto dawkę 200 mg/dzień;
- koszty podania leków: przyjęto koszt w ramach wyceny świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* – 108,16 PLN zgodnie z Zarządzeniem nr 82/2023/DGL³⁶, koszt ten będzie związany z comiesięczną wizytą związaną z przepisaniem leku ENT i LAR;
- koszt diagnostyki i monitorowania w PL: zgodnie z wyceną świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), 1 rok leczenia* – 4 844,00 PLN (403,67 PLN/miesiąc) zgodnie z Zarządzeniem nr 82/2023/DGL;
- do oszacowań przyjęto: rok=365,25 dni, mies.=30,44 dni.

Natomiast oszacowany koszt miesięcznej terapii larotrektytibem 1 dorosłego pacjenta, jak i dzieci [redacted] wynosi 24 862,83 PLN z uwzględnieniem cen leku z Obwieszczenia MZ³⁵ [redacted].

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44 Zestawienie kosztów miesięcznej terapii entrektytibem (ENT) i larotrektytibem (LAR) w populacji dorosłych i dzieci powyżej 12 r.ż.

			LAR	
			Dorośli/dzieci	
			Koszt za mg – Obwieszczenie MZ	[redacted]
			24 862, 83	[redacted]

Skróty: ENT – entrektytib, LAR – larotrektytib

5.5. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Rozlytrek (entrektytib) w leczeniu dorosłych oraz młodzieży od 12 r.ż. z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK).

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności-kosztów (CUA) dla porównania wnioskowanego leku z komparatorem zbiorczym, w skład którego wchodzi technologie stosowane na ostatnich liniach leczenia guzów

³⁵ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie>

³⁶ https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1822/Zarzadzenie-82_2023_DGL

litych, które zdaniem wnioskodawcy stanowią aktualną praktykę kliniczną, opierając się na danych z badania włączonego do AKL. Przy wyborze komparatorów w analizie ekonomicznej wnioskodawca wziął pod uwagę wytyczne kliniczne, uwzględniając wyłącznie refundowane technologie lekowe.

Przede wszystkim należy zaznaczyć, iż analitycy Agencji mają wątpliwości co do zasadności wyboru komparatora w analizie wnioskodawcy. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, tj.:

oraz opinie ekspertów, w tym zakresie terapie uznawane za skuteczne w danym wskazaniu nie powinny stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii, a jako technologię opcjonalną dla produktu Rozlytek należałoby przyjąć najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Natomiast od marca 2023 r. refundowany jest larotrektytib w PL B.144 i aktualnie on stanowi aktywną, refundowaną terapię opcjonalną dla entrektytibu.

Wiarygodność wyników analizy użyteczności kosztów została uznana przez analityków Agencji za ograniczoną, jednocześnie wykorzystanie jako techniki analitycznej analizy użyteczności kosztów wydaje się nieuzasadnione. W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań, w których porównywano wnioskowaną technologię z obranymi komparatorami. Dane dotyczące analizy porównawczej pochodzą z retrospektywnego zestawienia danych i dotyczą jedynie populacji dorosłych. W związku z powyższym jako preferowaną metodę przeprowadzenia analizy ekonomicznej należy uznać analizę konsekwencji kosztów.

Zdaniem analityków Agencji model ekonomiczny wnioskodawcy cechuje się licznymi ograniczeniami. Należy zwrócić uwagę na niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) pacjentów stosujących entrektytib w badaniach klinicznych, niepewność związaną z wykorzystanymi danymi dot. skuteczności i bezpieczeństwa oraz przeprowadzonym modelowaniem na ich podstawie (m.in. heterogeniczność populacji, dane dot. także nierefundowanych w Polsce terapii), przyjęto,

. Warto zaznaczyć, że efekt terapii entrektytibem może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza oraz stosowania wcześniej innej terapii systemowej, a przyjęcie wyniku łącznego dla ograniczonej liczby wskazań wpływa na znaczną niepewność wyników uzyskanych w analizie.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rozlytrek (entrektytib) stosowanego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK), u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały, lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą, oraz dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta). Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są zbieżne z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wydatki z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (tj. od stycznia 2024 do grudnia 2025 r.).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym lek Rozlytrek nie podlega refundacji, a pacjenci we wnioskowanym wskazaniu stosują BSC (rozumiane jako zbiór opcji terapeutycznych zastosowanych jako ostatecznie przed rozpoczęciem terapii entrektytibem).

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie leku Rozlytrek ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet (AWB) składa się z wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) oraz wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego). Przeprowadzono analizę wrażliwości testując parametry, które według wnioskodawcy mają największy wpływ na wyniki analizy. Analizę scenariuszy przeprowadzono w wariantach prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.

Grupa limitowa

Założono, iż w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji produkt Rozlytrek zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej 1270.0, Entrektytib. Podstawę limitu w grupie wyznacza prezentacja Rozlytrek 100 mg opakowanie 30 szt.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzież z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*, NTRK) są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku, których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz nie mają zadowalających opcji leczenia.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych.

W celu oszacowania populacji, która będzie stosowała wnioskowaną terapię po objęciu jej refundacją wnioskodawca wykorzystał dane dotyczące zachorowań na typy nowotworów uwzględnione w ramach badań klinicznych dla entrektytibu. Uwzględniono 22 wskazania: kości (mięsaki), podścieliskowym przewodu pokarmowego (mięsaki GIST), tkanek miękkich (mięsaki inne niż GIST), płuca, ślinianki (rak wydzielniczy analogu sutka), piersi, tarczycy, jelita grubego, mózgu i ośrodkowego układu nerwowego (guzy OUN), głowy i szyi, trzustki, dróg żółciowych, przewodu pokarmowego (żołądka, jelita cienkiego, przełyku, wątroby), nadnercza, męskich narządów płciowych (rak prącia i gruczołu krokowego), a także z nowotworami ginekologicznymi (jajnika, endometrium), guzami neuroendokrynnymi, nerwiakiem zarodkowym i czerniakiem u dzieci. Liczbę zachorowań na poszczególne typy nowotworów określono na podstawie danych za rok 2020 z raportu Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Według wnioskodawcy

Odsetek pacjentów z fuzją genu NTRK określono jako średnią arytmetyczną z odnalezionych wartości na podstawie: wytycznych ESMO, raportu AOTMiT Rozlytrek 2021, opracowania Roche NTRK 2022 oraz publikacji Marchetti 2022, Okamura 2018, Menon 2012, Pohlodek 2019, Stranksy 2014 i Tognon 2002. Następnie, mnożąc liczbę zachorowań na poszczególne typy nowotworu oraz odpowiadający mu odsetek chorych z fuzją NTRK, oszacowano liczbę nowych zachorowań z fuzją NTRK w Polsce dla każdego ze wskazań (Tabela 2 AKL Wnioskodawcy).

Udziały w rynku

Liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną obejmuje wszystkich chorych z populacji docelowej, u których zdiagnozowano fuzję NTRK. Oszacowanie poziomu diagnostyki obliczono na podst. ilorazu liczby chorych, którzy zostali poddani leczeniu celowanemu (dane historyczne NFZ) oraz liczby chorych, którzy potencjalnie powinni kwalifikować się do leczenia w oparciu o szacunki wykonane na danych epidemiologicznych dotyczących diagnostyki ALK oraz ROS1.

Wnioskodawca założył przejęcie 100% udziałów leku Rozlytrek w rynku, wśród zdiagnozowanych chorych, już w pierwszym roku refundacji. Szczegółowe dane dotyczące diagnozowalności fuzji NTRK w populacji docelowej w 1 i 2 roku analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45 Diagnozowalność NTRK w populacji docelowej

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty po progresji choroby;
- koszty leczenia paliatywnego
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Dane kosztowe przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale 5.1.2.

W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczął terapię w tygodniowych interwałach.

Dawkowanie

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Rozlytrek określono, że w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin entrektytib podawany jest doustnie w dawce wynoszącej 600 mg / dobę.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**Tabela 46.** Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 47 Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące liczebności wnioskowanej populacji pacjentów zdaniem analityków Agencji charakteryzują się ograniczeniami. Wątpliwości dotyczące założeń Wnioskodawcy zostały przedstawione przez analityków Agencji w rozdziale 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Założono, że lek Rozlytrek docelowo przejmie 100% udziałów w rynku komparatora globalnego (rozumianego jako zbiór opcji terapeutycznych zastosowanych jako ostatnie przed rozpoczęciem terapii entrektytibem) już w I. roku refundacji a wykorzystanie entrektytibu zależne jest od odsetka zdiagnozowanych pacjentów. [REDAKTOWANE] Dodatkowo przyjęto stopniowe rozpoczynanie terapii przez pacjentów w ciągu całego roku w tygodniowych cyklach. W analizie nie uwzględniono podziału rynku pomiędzy entrektytib, a refundowany od lipca 2023 r. larotrektytib (refundacja nastąpiła po złożeniu wniosku refundacyjnego dla entrektytibu).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Wnioskodawca określa komparator jako globalny, jednocześnie opierając swoją analizę na licznych wskazaniach i nie zachowując spójności w liczbie komparatorów oraz analizowanych wskazaniach w poszczególnych częściach analizy. Stanowi to ograniczenie analizy opisane szczegółowo w rozdziale 3.5 i 6.3.1.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd	Produkt Rozlytrek jest obecnie refundowany (od stycznia 2023 r.) w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka płucnej”. Niemniej jednak brak jest jeszcze danych refundacyjnych, które pozwoliłyby na oszacowanie wielkości populacji stosującej obecnie entrektytib. Jednocześnie dane NFZ nie umożliwiają oszacowania liczebności populacji wnioskowanej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	■	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia włączenia leku Rozlytrek do istniejącej grupy limitowej znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono analizę scenariuszy skrajnych i przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu zdaniem wnioskodawcy wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych oraz danych historycznych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących refundacji leków. Do wyznaczenia zachorowalności w poszczególnych typach nowotworów posłużono się najświeższymi dostępnymi danymi na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów – dane dla 2020 roku. (...)

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych KRN i danych literaturowych. Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy wystąpili o opinie eksperckie. Szacunki otrzymane od ekspertów cechują się znaczą rozbieżnością, mimo iż wydaje się, że wszyscy eksperci uwzględniali w swoich obliczeniach częstość występowania rearanżacji genu NTRK. Oszacowania ekspertów dot. liczebności populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wahają się od 175 do 900 osób.

Ze względu na brak danych literaturowych i danych NFZ dotyczących liczebności pacjentów z fuzją w genie NTRK oraz danych dotyczących pacjentów, spełniających kryteria włączenia do programu pod względem linii leczenia

oraz stanu sprawności, analitycy Agencji nie mają możliwości weryfikacji przedstawionych w analizie wnioskodawcy oszacowań. Jednocześnie znaczna rozbieżność otrzymanych obliczeń ekspertów utrudnia wskazanie prawdopodobnej wielkości populacji.

Komentarz analityków Agencji:

Od marca 2023 r. w PL B.144 we [redacted] z wnioskowanym refundowany jest lek Vitrakvi. Kryterium kwalifikacji do PL obejmuje: (...) obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu sekwencjonowania kolejnej generacji (NGS, next-generation sequencing) wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu. (...) W modelu ekonomicznym wnioskodawca nie uwzględnił konieczności poniesienia kosztów badania genetycznego. [redacted]

Eksperci ankietowani na potrzeby niniejszej AWA (prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, dr. Emilia Filipczyk-Cisarż oraz prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska) zaznaczyli, że koszty związane z badaniem fuzji genów NTRK rozliczane są jako zaawansowane badanie molekularne. Dr hab. n. med. Anna Maria Latos Bieleńska w swojej opinii zaznaczyła, że: „Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 118/2021/DSOZ z dnia 28.06.2021 r., zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (Załącznik nr 7) umożliwią rozliczenie badań molekularnych w umowie w rodzaju leczenie szpitalne w zależności od zastosowanych technologii diagnostycznych jako: zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003) z materiału archiwalnego (błoczek parafinowy) zleconego w momencie konieczności zmiany decyzji terapeutycznej lub badania zleconego z błoczek parafinowy wykonanego z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji.” Z opinii ekspertów wynika, że koszt diagnostyki może wynieść nawet 6 000 PLN (zakres odpowiedzi: 2 500 PLN – 6 000 PLN zależnie od zastosowanego zestawu NGS (tj.: zestawy, wykorzystujące sekwencjonowanie nowej generacji - NGS (Next Generation Sequencing)).

- W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie

rozpoczął terapię w tygodniowych interwałach. W ten sposób około 1/52 rocznej populacji docelowej rozpocznie leczenie w 1 tygodniu stycznia, 1/52 populacji po upływie tygodnia itd.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

- Ze względu na oparcie analizy wpływu na budżet na modelowaniu przeprowadzonym w analizie ekonomicznej, ograniczenia analizy ekonomicznej i analizy skuteczności stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości testując parametry, które zdaniem wnioskodawcy w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na otrzymane wyniki:

[Redacted content]

Każdy ze scenariuszy został przetestowany w wariacie minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym.

[Redacted content]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy (rozdz. 3).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analizę charakteryzującą ograniczenia, jednak ze względu na brak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie populacji nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Rozlytrek (entrektytib) stosowanego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK), u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały, lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą, oraz dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych.

W opinii analityków Agencji analiza wnioskodawcy obarczona jest ograniczeniami. Wątpliwości budzą założenia wnioskodawcy, na podstawie których dokonano oszacowania populacji. Wnioskodawca przedstawił obliczenia przeprowadzone z wykorzystaniem danych KRN i danych literaturowych. Wątpliwości analityków wzbudzają obliczenia odsetka chorych z fuzją NTRK, na których oparte są dalsze obliczenia populacji docelowej. Ze względu na brak danych dotyczących odsetka chorych z fuzją NTRK w poszczególnych typach nowotworów, wnioskodawca nie uwzględnił w analizie wszystkich ich rodzajów, [REDACTED]. Ponadto bardzo poważnym problemem odnoszącym się do możliwości stosowania analizowanej technologii w populacji polskich pacjentów jest ograniczony dostęp do badań diagnostycznych wykrywających fuzję genu NTRK. Wnioskodawca analizując koszty wnioskowanej technologii uwzględnił koszt diagnostyki jedynie w populacji, która ostatecznie będzie włączona do programu lekowego. Aby prawidłowo ocenić liczbę chorych z fuzją w genie NTRK należałoby wykonywać testy w dużo szerszej populacji, co wiąże się ze wzrostem kosztów samej diagnostyki poza programem. Wszystkie opisane ograniczenia dotyczące populacji zdaniem analityków wpływają na niepewności związane z ostatecznymi wydatkami płatnika publicznego. [REDACTED] który obecnie jest refundowany w ramach programu lekowego.

W 2020 r. produkt leczniczy Rozlytrek był przedmiotem oceny Agencji w ramach zasadności uwzględnienia produktu leczniczego Rozlytrek w Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, we wskazaniu: guzy lite z obecnością fuzji genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase). Analitycy Agencji odstąpili od oszacowania populacji docelowej: „(...) Z uwagi na wskazania rejestracyjne produktu leczniczego (guzy lite wykazujące fuzję NTRK, w monoterapii u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK) wymagające przyjęcia wielu założeń metodologicznych i weryfikacji szeregu danych (analiza częstości występowania fuzji NTRK w populacji polskiej, analiza poprzednich linii leczenia, założenia dot. odpowiedzi na leczenie, nawrotów, nieoperacyjności dla poszczególnych typów nowotworów) nie jest możliwe oszacowanie wiarygodnej liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia substancją czynną entrektytib.”

Od 1 marca 2023 r. w ramach programu lekowego B.144 „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)” finansowany jest larotrektytib (Vitrakvi) – w analogicznym jak oceniane wskazaniu, ale u dorosłych pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK). Eksperci kliniczni ankietowani na potrzeby niniejszej AWA wskazali, że podział rynku w przypadku refundacji entrektytibu i larotrektytibu kształtowałby się na poziomie 50% / 50%.

Z uwagi na fakt, iż lek Vitrakvi stanowi obecnie technologię opcjonalną dla leku Rozlytrek, poniżej zaprezentowano wyniki analizy weryfikacyjnej Agencji dla leku Vitrakvi w zakresie wpływu na budżet (AWA OT.4231.42.2021) dla porównania larotrektytib vs BSC (komparator zbiorczy).

W AWA Vitrakvi [REDACTED]



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Dwóch spośród 4 ekspertów zgłosiło uwagi do zapisów programu lekowego.

Prof. dr hab. Jan Styczyński zaproponował następujące zmiany:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski oraz prof. dr hab. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska nie zgłosili uwag do programu lekowego.

Eksperci odnieśli się także do [REDACTED]

[REDACTED], co zostało także szerzej opisane w rozdziale 3.3.2. Zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję, med. Macieja Krzakowskiego i dr n. med. Emilię Filipczyk-Cisarż powyższe [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe zdaniem analityków Agencji zapis powinien zostać doprecyzowany i wskazywać na [REDACTED]

[REDACTED] Lek Vitrakvi podlega refundacji od 1 marca 2023 r. w ramach programu lekowego B.144 „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”. Zapis jednego z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego brzmi: (...) *wyczerpanie możliwości terapeutyczne lub brak innych terapii, dla których potwierdzono korzyści kliniczne w danym wskazaniu, ustalone*

na podstawie dokumentacji medycznej przez Zespól Koordynacyjny (...)?

Odpowiedzi ankietowanych ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Opinia ekspertów, dotycząca zapisów PL

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż
Jak Państwa zdaniem będzie interpretowane przez specjalistów			

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Rozlytrek we wskazaniu: leczenie pacjentów z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au/>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.07.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Rozlytrek i *entrectinib*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje 5 organizacji: 2 pozytywne (SMC 2021, NICE 2020), 1 pozytywną warunkowo (CADTH 2022), 2 negatywne (HAS 2021, G-BA 2021).

Dodatkowo na stronie walijskiej organizacja AWMSG zidentyfikowano komunikat, w którym wskazano, iż nie podjęto się oceny produktu Rozlytrek ze względu na przeprowadzenie oceny przez NICE. Natomiast na stronie irlandzkiej organizacji NCPE odnaleziono informację, iż po przeprowadzeniu *rapid review* rekomenduje się przeprowadzenie pełnej oceny HTA.

W pozytywnej warunkowo opinii CADTH 2022 jako uzasadnienie decyzji wskazano med.: brak dowodów świadczących o efekcie klinicznym, brak opłacalności kosztowej entrektynibu względem BSC oraz wysoki koszt dla płatnika publicznego. Warunki refundacyjne wymienione przez CADTH 2022 obejmują między innymi: obniżenie ceny leku, obecność miejscowo zaawansowanych guzów litych nie kwalifikujących się do resekcji lub obecność guzów litych z przerzutami zewnątrzczaszkowymi, w tym obecność przerzutów do mózgu, brak leczenia inhibitorem NTRK w wywiadzie czy też wiek pacjentów – entrektynib nie jest zatwierdzony w Kanadzie do stosowania u pacjentów pediatrycznych. Komitet CADTH podkreślił również wątpliwości dotyczące umiejscowienia entrektynibu w terapii guzów litych ze względu na brak ujednoliconej definicji umożliwiającej identyfikację chorych, u których „brak jest zadowalających opcji leczenia”.

Oceny przeprowadzone przez G-BA, HAS, SMC i NICE dotyczyły pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi ekspresję fuzji genu neurotroficznej receptora kinazy tyrozynowej (NTRK), u których choroba jest miejscowo zaawansowana, przerzutowa lub u których resekcja chirurgiczna może spowodować ciężką chorobę, którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitora NTRKi dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych.

W pozytywnej rekomendacji NICE 2020 wskazano, że biorąc pod uwagę wszystkie założenia oraz ustalenia handlowe zaproponowane przez firmę, ENT prawdopodobnie będzie efektywny kosztowo. Komitet NICE stwierdził, że entrektynib może wykazywać skuteczność kliniczną, ale korzyść w zakresie przeżycia całkowitego jest trudna do określenia ze względu na ograniczenia danych z badań. Podkreślono jednak niepewność związaną z określeniem częstości występowania fuzji genów NTRK, brak standardowych procedur leczenia guzów litych wykazujących fuzję genu NTRK, przez co chorzy są leczeni w oparciu o standardowe procedury postępowania zależne od umiejscowienia guza. Podkreślono również konieczność zwiększenia liczby przeprowadzanych testów na obecność fuzji w genach NTRK.

Komitet SMC w 2021 r. wydał pozytywną rekomendację dla leku Rozlytrek pomimo niepewności związanych z przeprowadzoną analizą ekonomiczną. Zaznaczono, iż komitet jest w stanie zaakceptować niepewność wyników w związku ze statusem leku sierocego.

Komitet HAS w negatywnej rekomendacji z 2021 r. uznał, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktu Rozlytrek (entrektynib) są niewystarczające, aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Komitet zwrócił uwagę, że w populacji pacjentów z fuzją genu NTRK refundowany jest larotrektynib (Vitrakvi). Natomiast Komitet G-BA w 2021 r. uznał, że dodatkowa korzyść ze stosowania ENT

nie jest możliwa do obliczenia, ponieważ dostępne dane naukowe nie pozwalają na ilościowe ujęcie korzyści wynikających ze stosowania takiej terapii.

Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla terapii lekiem Rozlytrek w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>CADTH 2022 (Kanada)</p>	<p>Leczenie dorosłych z nieoperacyjnymi miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi pozaczaszkowymi, w tym z przerzutami do mózgu, z fuzją genu neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej (NTRK), dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo</p> <p>Komitet rekomenduje terapię lekiem Rozlytrek pod warunkiem obniżenia ceny i stosowania entrektytynu (ENT) jako monoterapii <u>tylko w leczeniu pacjentów dorosłych</u>. Leczenie ENT nie powinno być rozpoczynane u pacjentów z pierwotnymi guzami OUN lub u tych, którzy otrzymywali wcześniej leczenie inhibitorem NTRK.</p> <p>CADTH rekomenduje finansowanie ENT w przypadku: chorych spełniających następujące kryteria (łącznie):</p> <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 NTRK; – brak znanej mutacji nabytej oporności; – dobry stan sprawności; <ul style="list-style-type: none"> • 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; • 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 NTRK. <p>Przedstawione dowody wykazały, że Rozlytrek poprawia kontrolę choroby, ma możliwy do opanowania profil toksyczności i może zaspokoić potrzeby pacjentów, u których nie ma innych zadowalających skutecznych opcji leczenia.</p> <p>Komitet zwrócił również uwagę, że nie ma pewności co do miejsca ENT w terapii systemowej. W związku z tym, Komitet zalecił refundację ENT chorym, jeśli wszystkie dostępne standardowe metody leczenia danego typu guza zostały wcześniej wykorzystane i wyczerpane. Komitet podkreślił, 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.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej przez CADTH oceny modelu ekonomicznego stwierdza się, że lek Rozlytrek nie jest opłacalny kosztowo, tym samym konieczna jest obniżka ceny. Według oszacowań refundacja leku Rozlytrek związana będzie ze wzrostem wydatków państwa publicznego o ok. 154 mln USD w ciągu najbliższych 3 lat, przy uwzględnieniu kosztów testów diagnostycznych.</p> <p>Wartość parametru ICER dla entrektytynu wyniosła 1 272 991 USD CAD/QALY (3 831 702,91 PLN/QALY) w porównaniu z terapią standardową (ang. <i>standard of care</i>) we wszystkich typach nowotworów. Obliczona wartość parametru ICER nie obejmuje jednak kosztów badań ani dodatkowych kosztów leczenia w przypadku niepowodzenia terapii.</p> <p>W przypadku wyłączenia z całkowitych kosztów leczenia kosztów diagnostycznych na obecność mutacji NTRK konieczne jest obniżenie ceny Rozlytrek o 82%, aby uznać lek za opłacalny kosztowo. Dalsze obniżki ceny mogą być wymagane w zależności od tego, jakie terapie zostaną zastąpione przez Rozlytrek i czy po leczeniu entrektytynem zostaną poniesione dalsze koszty leczenia.</p> <p>Nie przedstawiono żadnych dowodów sugerujących, że stosowanie entrektytynu wiąże się z lepszymi wynikami zdrowotnymi w porównaniu z innymi inhibitorami NTRK. Dlatego cena entrektytynu nie powinna przekraczać ceny innych inhibitorów NTRK w celu zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p>Komitet zwrócił uwagę na znaczną 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 bardziej powszechnych nowotworach, prosta identyfikacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia wiązałaby się ze znacznymi kosztami. Ograniczenie stosowania ENT w określonych populacjach pacjentów mogłoby mieć wpływ na obniżenie kosztów i zmniejszenie wpływu na budżet.</p> <p>Analizę ekonomiczną (CUA) przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym horyzontowi dożywności).</p>
<p>G-BA 2021</p>		<p>Niemożliwa do określenia dodatkowa korzyść ze stosowania ENT</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
(Niemcy)		<p>Komitet uznał, że dodatkowa korzyść ze stosowania ENT jest nie możliwa do obliczenia, ponieważ dostępne dane naukowe nie pozwalają na ilościowe ujęcie korzyści wynikających ze stosowania takiej terapii. Produkt leczniczy Rozlytrek został zatwierdzony na specjalnych warunkach oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody na korzyści ze stosowania tego produktu leczniczego.</p> <p>Komitet zaznaczył, że poza entrektytibem i larotrektytibem nie ma specyficznych produktów leczniczych dopuszczonych do leczenia guzów litych z fuzją genu NTRK 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.</p>
HAS 2021 (Francja)	<p>Jako monoterapia w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi ekspresję fuzji genu neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej (NTRK), u których choroba jest miejscowo zaawansowana, przerzutowa lub u których resekcja chirurgiczna może powodować ciężką chorobowość i którzy nie otrzymywali wcześniej inh bitora NTRK, dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>HAS nie rekomenduje finansowania entrektytibu stosowanego jako opcja terapeutyczna w populacji wnioskowanej.</p> <p>Komitet HAS uznał, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktu Rozlytrek (entrektytib) są niewystarczające, aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych w we wnioskowanym wskazaniu. Komitet zwrócił uwagę, że w populacji pacjentów z fuzją genu NTRK refundowany jest larotrektytib (Vitrakvi).</p> <p>Komitet HAS uznał, dostępne dane za niskiej jakości, zwrócono również uwagę na fakt, iż ryzyko popełnienia błędu w kontekście skuteczności leczenia jest większe w przypadku, gdy nie są dostępne dane dla bezpośredniego porównania ocenianej interwencji z odpowiednim komparatorem. Tym samym nie wskazano miejsca entrektytibu w linii 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; • niskiej częstości występowania guzów litych z fuzją genu NTRK, w szczególności bardzo wysokiej częstości występowania fuzji genu NTRK w niektórych typach histologicznych, takich jak włóknakiomęsak 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 (entrektytib) miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne.</p>
SMC 2021 (Szkocja)		<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W zbiorczej analizie obejmującej pacjentów dorosłych z przerzutowymi lub miejscowo zaawansowanymi guzami litymi NTRK z dodatnim wynikiem fuzji, 64% pacjentów uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie entrektytibem. Mediana czasu trwania odpowiedzi u tych pacjentów wynosiła 12,9 mies. W badaniu przeprowadzonym w populacji pediatrycznej również uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie.</p> <p>Komitet rekomenduje stosowanie Rozlytrek w NHS Scotland pomimo niepewności związanych z przeprowadzoną analizą ekonomiczną. Zaznaczono, iż komitet jest w stanie zaakceptować niepewność wyników w związku ze statusem leku sierocego.</p> <p>Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów naukowych i wyników procesu PACE Komitet zaakceptował ENT do stosowania w NHS Scotland.</p> <p>Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat). Wartość parametru ICER wyniosła £37,398/QALY³⁹ (194 095,62 PLN/QALY). Komitet podkreślił niepewność związaną z efektywnością kosztową ENT.</p>
NICE 2020 (Wielka Brytania)		<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Entrektytib jest rekomendowany w terapii dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi ekspresję fuzji genu neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej (NTRK), u których choroba jest miejscowo zaawansowana, przerzutowa lub u których resekcja chirurgiczna może powodować ciężką chorobowość i którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitora NTRK, dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych.</p> <p>Komitet wskazał na niepewność związaną z określeniem częstości występowania fuzji genów NTRK. Podkreślono brak standardowych procedur leczenia guzów litych wykazujących fuzję genu NTRK, przez co chorzy są leczeni w oparciu o standardowe procedury postępowania zależne od umiejscowienia guza.</p>

³⁹ Kurs funta brytyjskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 14.07.2023 r. 1 GBP = 5,1973

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Podkreślono również konieczność zwiększenia ilości przeprowadzanych testów na obecność fuzji w genach NTRK. Osobom z największym prawdopodobieństwem korzyści z terapii celowanej nie można zaoferować innych opcji leczenia niż osobom z tym samym typem guza łitego, ale bez fuzji genu NTRK.</p> <p>W rekomendacji wskazano, że główne dowody kliniczne pochodziły z analizy zbiorczej wyników z 4 badań jednoramiennych (ALKA, STARTRK-1 i STARTRK-2, STARTRK-NG). Wskazano, że entrektytib może wykazywać skuteczność kliniczną, ale korzyść w zakresie przeżycia całkowitego jest trudna do określenia ze względu na ograniczenia danych z badań.</p> <p>Podkreślono, że populacja kwalifikująca się do leczenia entrektytibem jest szersza niż populacja badana, więc skuteczność kliniczna entrektytiba w niektórych grupach jest nieznaną.</p> <p>W ramach oceny analizy ekonomicznej podkreślono poniższe niepewności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W modelu ekonomicznym powinny zostać uwzględnione koszty diagnostyczne na obecność fuzji w genie NTRK, koszty związane z niewykorzystaniem leków (ang. drug wastage); • jest mało prawdopodobne, aby szacunki dotyczące użyteczności stanów zdrowia można było uogólnić na praktykę kliniczną, biorąc pod uwagę pozycję entrektytiba w ścieżce leczenia; • różnica w wartościach użyteczności przed progresją między ramionami jest niepewna. <p>Komitet uznał, że biorąc pod uwagę wszystkie preferowane przez niego założenia oraz ustalenia handlowe zaproponowane przez firmę, ENT prawdopodobnie będzie efektywny kosztowo.</p> <p>Wartość parametru ICER po uwzględnieniu uwag komitetu (m. in. w zakresie włączenia do analizy populacji dzieci, pacjentów z pierwotnymi guzami OUN i dodania kosztów testów diagnostycznych) wyniosła £49,358/QALY⁴⁰ (256 168,02 PLN/QALY).</p> <p>Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS), informacja jest jednak tajemnicą przedsiębiorstwa.</p>
<p>AWMSG 2020 (Walia)</p>		<p>Rekomendacja pozytywna ze względu na ocenę NICE</p> <p>Spełniono kryteria wykluczenia ze względu na opublikowanie rekomendacji NICE, w związku z czym AWMSG nie przeprowadził odrębnej oceny i przyjął pozytywną rekomendację wydaną przez NICE.</p>

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CUA – analiza kosztów-użyteczności; ENT – entrektytib; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. incremental cost-effectiveness ratio); LAR – larotrektytib; NTRK – gen receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase); HAS – Haute Autorité de Santé, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschluss; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)

⁴⁰ Kurs funta brytyjskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 14.07.2023 r. 1 GBP = 5,1973

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.05.2023 r., znak: PLR.4500.189.2023.9.KKL i PLR.4500.190.2023.11.KKL (data wpływu do AOTMiT 16.05.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Rozlytrek (entrektytib) kapsułki twarde, 100 mg, 30 kaps., GTIN: 07613326024891,
- Rozlytrek (entrektytib) kapsułki twarde, 200 mg, 90 kaps., GTIN: 07613326024624

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Dodatkowo MZ poprosił o weryfikację czy substancje czynne wskazane w załączonym programie lekowym (entrektytib i larotrektytib) można stosować zamiennie (np. w przypadku nadwrażliwości na jedną z nich) lub sekwencyjnie oraz wskazanie czy program lekowy należy uzupełnić o wskazanie maksymalnego, dopuszczalnego odstępu w badaniach monitorujących skuteczność leczenia. *W załączonej wersji programu Organ pozostawił dużą swobodę decyzyjną w przedmiotowym zakresie Zespołowi Koordynującemu z uwagi na różnorodny charakter leczonych w programie nowotworów oraz zróżnicowany stan kliniczny pacjentów celem optymalizacji i dostosowania terapii do indywidualnego przypadku każdego kwalifikowanego pacjenta.*

Lek Rozlytrek został dopuszczony do obrotu warunkowo, w związku z czym podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do dostarczenia dalszych danych potwierdzających niezależną od histologii skuteczność entrektytibu i danych w zakresie profilowania genomu guza za pomocą osocza i (lub) tkanek pierwotnych i wtórnych mechanizmów oporności, długoterminowej toksyczności i skutków leku w rozwoju pacjentów pediatrycznych oraz danych potwierdzających dawkę zalecaną u pacjentów pediatrycznych.

Problem zdrowotny

Wnioskowane wskazanie obejmuje różne typy guzów litych wykazujących fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK, ang. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*). Fuzja ww. genu jest określana jako główny czynnik onkogenny i podstawowa przyczyna wielu różnych typów guzów litych (niezależnie od ich umiejscowienia i typu tkanki) u osób w każdym wieku.

Fuzje genów NTRK (1 lub 2 lub 3) z innymi genami powodują powstanie nieprawidłowych białek TRK (ang. *Tyrosine Receptor Kinase* – receptor kinazy receptora tropomyozyny), które uruchamiają dalsze procesy prowadzące do rozwoju nowotworu poprzez niekontrolowaną proliferację i rozrost komórek.

Z uwagi na fakt, iż fuzja genu NTRK może wystąpić we wszystkich typach guzów litych, nie odniesiono się w niniejszej AWA do danych epidemiologicznych. Zostały one zebrane w AWA Vitrakvi 2021 oraz w APD wnioskodawcy.

Rokowanie może zależeć nie tylko od obecności fuzji w genie NTRK, ale również statusu ECOG, rodzaju guza i typu fuzji genu NTRK. Pacjenci, którzy wyczerpali możliwości leczenia lub pacjenci z guzami, dla których nie jest dostępna standardowa lub zatwierdzona opcja leczenia, otrzymują BSC lub biorą udział w badaniach klinicznych fazy I, w których oczekiwany odsetek odpowiedzi wynosi $\leq 10\%$.

U pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi z fuzją NTRK, u których nastąpiła progresja po wcześniejszych terapiach lub nie ma akceptowalnych standardowych terapii, a rokowanie jest złe, szczególnie w przypadku zajęcia OUN, oczekiwane wskaźniki odpowiedzi na późniejsze linie leczenia wynoszą zazwyczaj $<30\%$, a mediana czasu trwania odpowiedzi (mDOR) <10 miesięcy dla dostępnych zatwierdzonych leków dla różnych typów nowotworów.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Rozlytrek (entrektytib) stosowanego we wskazaniu guzy lite wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) wskazał BSC, rozumiane jako *zbiór opcji terapeutycznych, zastosowanych jako ostatnie przed rozpoczęciem terapii entrektytibem.*

Szczegółowe zestawienie komparatorów i wybranych wskazań zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Wybrane przez wnioskodawcę wskazania reprezentujące guzy lite i odpowiadające im komparatory

Rodzaj guza	Komparator
NDRP	atezolizumab; niwolumab; nintedanib+docetaksel; docetaksel; pemetreksed
Nowotwór ślinianki	cisplatyna + winorelbina; cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosamid; karboplatyna + paklitaksel
Rak jelita grubego i rak jelita ślepego	triflurydyna z typiracylem.
Mięsak tkanek miękkich (GIST)	regorafenib, sorafenib
Mięsak tkanek miękkich (inne niż GIST):	trabektedyna, pazopan b
Rak piersi	winore bina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, doksorubicyna, epirubicyna; kapecytabina
Mięsak kości	cyklofosamid; winkrystyna; ifosamid; etopozyd; doksorubicyna
Rak dróg żółciowych	cisplatyna + gemcytabina; gemcytabina + fluorouracyl; oksaliplatyna + fluorouracyl + leukoworyna
Nowotwór trzustki	gemcytabina; kapecytabina; FOLFIRINOX; nab-paklitaksel + gemcytabina ± cisplatyna; oksaliplatyna + fluorouracyl ± leukoworyna; fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan
Rak tarczycy	sorafen b; wandetanib
Guzy ginekologiczne (rak jajnika i rak trzonu macicy)	bewacyzumab + paklitaksel (oporny na platynę rak jajnika); bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel lub gemcytabina lub doksorubicyna liposomalna (wrażliwy na platynę rak jajnika)
Rak żołądka	ramucyrumab i paklitaksel; docetaksel; paklitaksel; irynotekan; fluorouracyl i irynotekan
Rak połączenia przelykowo-żołądkowego	niwolumab
Rak wątrobowokomórkowy	kabozantynib
Rak neuroendokryny	ewerolimus; sunitynib; lanreotyd; oktreotyd; temozolomid ± kapecytabina
Nowotwory głowy i szyi	niwolumab; pembrolizumab w monoterapii; pembrolizumab w skojarzeniu z pochodnymi platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i 5-FU
CUP	fluorouracyl
Guz nadnerczy	mitotan, mitotan + EDP
Nowotwory męskich narządów płciowych	rak prostaty – docetaksel, docetaksel + karboplatyną; rak prącia - cisplatyna + 5-FU ± paklitaksel, metotreksat
Neuroblastoma:	topotekan + cyklofosamid; topotekan + etopozyd; temozolomid + irynotekanem; dinutuksymab; pleryksafor (w przypadku przeszczepienia komórek macierzystych)
Guzy OUN (populacja pediatryczna)	temozolomid; deksametazon
Guzy zewnątrzczaszkowe – populacja pediatryczna	trabektedyna (mięsaki); ipilimumab i dakarbazyna (czerniak)

Wnioskodawca wskazując wybór opcji pozycjonowanych w wytycznych na końcowych liniach leczenia, sugeruje, iż lek będzie stosowany na końcowych etapach terapii i zastąpi częściowo dotychczasowe opcje. Należy zauważyć, że kryteria włączenia do projektu PL obejmują m.in.

skazując jako komparator leczenie aktywne, podczas gdy zdaniem analityków Agencji terapie uznawane za skuteczne w danym wskazaniu nie mogą stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii, a jako technologię opcjonalną dla produktu Rozlytrek na dzień złożenia wniosku należy przyjąć najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care), rozumiane jako leczenie paliatywne.

W szczególności należy podkreślić, że brak możliwości wyznaczenia zamkniętego katalogu komparatorów w przypadku podejścia zaprezentowanego przez wnioskodawcę ma bardzo poważne konsekwencje dla analizy wpływu na budżet, gdzie konieczne jest wskazanie, które technologie będą zastępowane w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, co jest kluczowe dla szacowania kosztów inkrementalnych.

Ponadto w ramach uzupełnień wymagań minimalnych nie uwzględniono jako komparatora larotrektyribu, który od lipca 2023 r. podlega refundacji w ramach programu lekowego.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę na brak zgodności komparatorów pomiędzy analizami.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę kliniczną oparto o wyniki 4 jednoramiennych, otwartych badań klinicznych ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 i STARTRK-NG. Publikacje z powyższych badań posłużyły jedynie do opracowania charakterystyki i jako dodatkowe źródło wyników, natomiast jako

Populacja osób dorosłych

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji dorosłych chorych ogółem, w subpopulacji chorych z przerzutami oraz w subpopulacji chorych bez przerzutów do OUN na początku badania odnotowano u 61,3% pacjentów. Wewnętrzna ORR (OIRR) u [redacted] wśród chorych ze zmianami mierzalnymi w obrębie OUN stwierdzonymi na początku badania [redacted] 69,2%. Odpowiedź całkowitą w populacji ogólnej uzyskano u 16,7% pacjentów dorosłych, natomiast odpowiedź częściową (PR) u 44,7%.

Ze względu na brak dostępnych badań, w których porównano wnioskowaną interwencję do komparatorów Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania wewnątrzgrupowego przeprowadzonego w publikacji Krebs 2021 na podstawie danych z badania jednoramiennego STARTRK-2 (N=38, dla mediany okresu obserwacji 14,2 mies.)

Populacja pediatryczna

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies., DOR w przypadku CR mieścił się w przedziale 10,2 i 31,2 mies., a PR w przedziale 3,8 i 14,3 mies. TTR w większości przypadków mieścił się w zakresie 1,7 - 1,9 mies., u jednego pacjenta wyniósł 3,5 mies.

Analiza bezpieczeństwa

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących entrektytib z obranym komparatorem. Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia przeglądu systematycznego dla komparatora. Zestawienie danych na podstawie analizy Krebs 2021 obarczone jest znaczną niepewnością ze względu na charakterystykę wyjściową pacjentów oraz zróżnicowanie opieki w ramach badania klinicznego, a rzeczywistą praktyką, pomimo iż niweluje część niepewności związanych z zestawieniem wyników pochodzących z różnych badań. Dodatkowo analizę dla

Analizę bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej przeprowadzono w populacji szerszej pod względem istniejących mutacji.

W analizach Wnioskodawcy nie uwzględniono jako komparatora larotrektyntibu. Wnioskodawca wskazał jedynie ograniczenia związane z próbą przeprowadzenia takiego porównania. W związku z powyższym w ramach opisu wyników badań wtórnych w celach poglądowych, analitycy Agencji przedstawili wyniki badania Garcia-Foncillas 2022, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TRK: larotrektyntibu i entrektyntibem. Analiza po dopasowaniu danych wykazała, że larotrektyntib wiązał się z istotnie statystycznie dłuższą medianą przeżycia całkowitego vs entrektyntib ($p < 0,05$) i nieistotnie statystycznie dłuższą medianą przeżycia wolnego od progresji choroby ($p = 0,07$). Odsetek obiektywnych odpowiedzi był podobny dla obu leków ($p = 0,63$). Natomiast odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą był wyższy w populacji stosującej larotrektyntib ($p < 0,05$), jak również czas trwania odpowiedzi był dłuższy u pacjentów stosujących larotrektyntib ($p < 0,05$). Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości, w której uwzględniono różnice w rodzaju wcześniejszego leczenia między populacjami badanymi, jej wyniki były zbieżne z wynikami analizy pierwotnej w zakresie OS, ORR, CR, DOR, oraz bezpieczeństwa. Ponadto analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie larotrektyntibu wiązało się IS dłuższym PFS w porównaniu z entrektyntibem (HR=0,58 (95% CI: 0,36; 0,93).

W zakresie bezpieczeństwa nie wykazano IS różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) oraz TRAE prowadzących do przerwania leczenia analizowanymi lekami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności-kosztów (CUA) dla porównania wnioskowanego leku z komparatorem zbiorczym, w skład którego wchodzi technologie stosowane na ostatnich liniach leczenia guzów litych, które zdaniem wnioskodawcy stanowią aktualną praktykę kliniczną, opierając się na danych z badania włączonego do AKL. W oszacowaniach kosztów komparatora wnioskodawca uwzględnił natomiast jedynie wybrane wymieniane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane technologie lekowe.

Przed wszystkim należy zaznaczyć, iż analitycy Agencji mają wątpliwości co do zasadności wyboru komparatora w analizie wnioskodawcy. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, tj.:

oraz opinie ekspertów, w tym zakresie terapie uznawane za skuteczne w danym wskazaniu nie powinny stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii, a jako technologię opcjonalną dla produktu Rozlytek należałoby przyjąć najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Natomiast od marca 2023 r. refundowany jest larotrektyntib w PL B.144 i aktualnie to on stanowi aktywną, refundowaną terapię opcjonalną dla entrektyntibu.

Wiarygodność wyników analizy użyteczności kosztów została uznana przez analityków Agencji za ograniczoną, jednocześnie wykorzystanie jako techniki analitycznej analizy użyteczności kosztów wydaje się nieuzasadnione. W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań, w których porównywano wnioskowaną technologię z obranymi komparatorami. Dane dotyczące analizy porównawczej pochodzą z retrospektywnego zestawienia danych i dotyczą jedynie populacji dorosłych. W związku z powyższym jako preferowaną metodę przeprowadzenia analizy ekonomicznej należy uznać analizę konsekwencji kosztów.

Zdaniem analityków Agencji model ekonomiczny wnioskodawcy cechuje się licznymi ograniczeniami. Należy zwrócić uwagę na niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących entrektyntib w badaniach klinicznych, niepewność związaną z wykorzystanymi danymi dot. skuteczności i bezpieczeństwa oraz przeprowadzonym modelowaniem na ich podstawie (m.in. heterogeniczność populacji, dane dot. także nierefundowanych w Polsce terapii), przyjęto,

[REDAKCYJNE]. Warto zaznaczyć, że efekt terapii entrektytibem może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza oraz stosowania wcześniej innej terapii systemowej, a przyjęcie wyniku łącznego dla ograniczonej liczby wskazań wpływa na znaczną niepewność wyników uzyskanych w analizie.

W ramach oszacowań własnych Agencji przedstawiono zestawienie kosztów miesięcznej terapii entrektytibem i larotrektytibem w populacji dorosłych i dzieci powyżej 12 r.ż. [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE] Natomiast oszacowany koszt miesięcznej terapii larotrektytibem 1 dorosłego pacjenta, jak i dzieci [REDAKCYJNE] wynosi 24 862,83 PLN z uwzględnieniem cen leku z Obwieszczenia MZ [REDAKCYJNE].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDAKCYJNE]

W opinii analityków Agencji analiza wnioskodawcy obarczona jest ograniczeniami. Wątpliwości budzą założenia wnioskodawcy, na podstawie których dokonano oszacowania populacji. Wnioskodawca przedstawił obliczenia przeprowadzone z wykorzystaniem danych KRN i danych literaturowych. Wątpliwości analityków wzbudzają obliczenia odsetka chorych z fuzją NTRK, na których oparte są dalsze obliczenia populacji docelowej. Ze względu na brak danych dotyczących odsetka chorych z fuzją NTRK w poszczególnych typach nowotworów, wnioskodawca nie uwzględnił w analizie wszystkich ich rodzajów, [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]. Ponadto bardzo poważnym problemem odnoszącym się do możliwości stosowania analizowanej technologii w populacji polskich pacjentów jest ograniczony dostęp do badań diagnostycznych wykrywających fuzję genu NTRK. Wnioskodawca analizując koszty wnioskowanej technologii uwzględnił koszt diagnostyki jedynie w populacji, która ostatecznie będzie włączona do programu lekowego. Aby prawidłowo ocenić liczbę chorych z fuzją w genie NTRK należałoby wykonywać testy w dużo szerszej populacji, co wiąże się ze wzrostem kosztów samej diagnostyki poza programem. Wszystkie opisane ograniczenia dotyczące populacji zdaniem analityków wpływają na niepewności związane z ostatecznymi wydatkami płatnika publicznego.

Z uwagi na fakt, iż lek Vitrakvi stanowi obecnie technologię opcjonalną dla leku Rozlytrek, poniżej zaprezentowano wyniki analizy weryfikacyjnej Agencji dla leku Vitrakvi w zakresie analizy wpływu na budżet (AWA OT.4231.42.2021) dla porównania larotrektytib vs BSC (komparator zbiorczy). W AWA Vitrakvi [REDAKCYJNE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Dwóch spośród 4 ekspertów zgłosiło uwagi do zapisów programu lekowego.

Med. dr med. Jan Styczyński zaproponował następujące zmiany:

[REDAKCYJNE]

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski oraz med. dr med. n. med. Anna Maria Latos-Bieleńska nie zgłosili uwag do programu lekowego.

Eksperti odnieśli się także do [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]”, co zostało także szerzej opisane w rozdziale 3.3.2. Zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję, prof. Macieja Krzakowskiego i dr n. med. Emilię Filipczyk-Cisarż powyższe [REDAKCYJNE]

Biorąc pod uwagę powyższe zdaniem analityków Agencji zapis powinien zostać doprecyzowany i wskazywać na

Lek Vitrakvi podlega refundacji od 1 marca 2023 r. w ramach programu lekowego B.144 „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”. Zapis jednego z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego brzmi: (...) *wyczerpanie możliwości terapeutyczne lub brak innych terapii, dla których potwierdzono korzyści kliniczne w danym wskazaniu, ustalone na podstawie dokumentacji medycznej przez Zespół Koordynacyjny (...)*”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje 5 organizacji: 2 pozytywne (SMC 2021, NICE 2020), 1 pozytywną warunkowo (CADTH 2022), 2 negatywne (HAS 2021, G-BA 2021).

W pozytywnej warunkowo opinii CADTH 2022 jako uzasadnienie decyzji wskazano med.: brak dowodów świadczących o efekcie klinicznym, brak opłacalności kosztowej entrektytibu względem BSC oraz wysoki koszt dla płatnika publicznego. Warunki refundacyjne wymienione przez CADTH 2022 obejmują między innymi: obniżenie ceny leku, obecność miejscowo zaawansowanych guzów litych nie kwalifikujących się do resekcji lub obecność guzów litych z przerzutami zewnątrzczaszkowymi, w tym obecność przerzutów do mózgu, brak leczenia inhibitorem NTRK w wywiadzie czy też wiek pacjentów – entrektytib nie jest zatwierdzony w Kanadzie do stosowania u pacjentów pediatrycznych. Komitet CADTH podkreślił również wątpliwości dotyczące umiejscowienia entrektytibu w terapii guzów litych ze względu na brak ujednoliconej definicji umożliwiającej identyfikację chorych, u których „brak jest zadowalających opcji leczenia”.

Oceny przeprowadzone przez G-BA, HAS, SMC i NICE dotyczyły pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi ekspresję fuzji genu neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej (NTRK), u których choroba jest miejscowo zaawansowana, przerzutowa lub u których resekcja chirurgiczna może spowodować ciężką chorobę, którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitora NTRKi dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych.

W pozytywnej rekomendacji NICE 2020 wskazano, że biorąc pod uwagę wszystkie założenia oraz ustalenia handlowe zaproponowane przez firmę, ENT prawdopodobnie będzie efektywny kosztowo. Komitet NICE

stwierdził, że entrektytib może wykazywać skuteczność kliniczną, ale korzyść w zakresie przeżycia całkowitego jest trudna do określenia ze względu na ograniczenia danych z badań. Podkreślono jednak niepewność związaną z określeniem częstości występowania fuzji genów NTRK, brak standardowych procedur leczenia guzów litych wykazujących fuzję genu NTRK, przez co chorzy są leczeni w oparciu o standardowe procedury postępowania zależne od umiejscowienia guza. Podkreślono również konieczność zwiększenia liczby przeprowadzanych testów na obecność fuzji w genach NTRK.

Komitet SMC w 2021 r. wydał pozytywną rekomendację dla leku Rozlytrek pomimo niepewności związanych z przeprowadzoną analizą ekonomiczną. Zaznaczono, iż komitet jest w stanie zaakceptować niepewność wyników w związku ze statusem leku sierocego.

Komitet HAS w negatywnej rekomendacji z 2021 r. uznał, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktu Rozlytrek (entrektytib) są niewystarczające, aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Komitet zwrócił uwagę, że w populacji pacjentów z fuzją genu NTRK refundowany jest larotrektytib (Vitrakvi). Natomiast Komitet G-BA w 2021 r. uznał, że dodatkowa korzyść ze stosowania ENT nie jest możliwa do obliczenia, ponieważ dostępne dane naukowe nie pozwalają na ilościowe ujęcie korzyści wynikających ze stosowania takiej terapii.

Uwagi dodatkowe

Eksperti w swoich opiniach odnieśli się również do prośby MZ dotyczącej:

- weryfikacji, czy substancje czynne wskazane w załączonym programie lekowym (entrektytib i larotrektytib) można stosować zamiennie (np. w przypadku nadwrażliwości na jedną z nich) lub sekwencyjnie, oraz
- wskazanie czy program lekowy należy uzupełnić o wskazanie maksymalnego, dopuszczalnego odstępu w badaniach monitorujących skuteczność leczenia. W załączonej wersji programu Organ pozostawił dużą swobodę decyzyjną w przedmiotowym zakresie Zespołowi Koordynującemu z uwagi na różnorodny charakter leczonych w programie nowotworów oraz zroźnicowany stan kliniczny pacjentów celem optymalizacji i dostosowania terapii do indywidualnego przypadku każdego kwalifikowanego pacjenta.

Zdania ekspertów nie są spójne. Prof. Jan Styczyński udzielił pozytywnej odpowiedzi na pytanie dot. zamiennego stosowania entrektytibu i larotrektytibu, natomiast według prof. Macieja Krzakowskiego: *nie ma naukowych dowodów na możliwość wymiennego stosowania entrektytibu i larotrektytibu, co jest teoretycznie wykluczone z uwagi na identyczny mechanizm działania obu leków*, w podobnym tonie wypowiedziała się także dr Emilia Filipczyk-Cisarż: *nie znalazłam takich danych w literaturze, wymaga to dalszych badań*.

W ChPL Rozlytrek zgodnie ze wskazaniem zarejestrowany lek może być stosowany u pacjentów (...) którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK. Ponadto w ChPL (właściwości farmakodynamiczne) podano, że: *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 NTRK1 (G595R, G667C) i NTRK3 (G623R, G623E i G623K). Mutacje oporności w domenie kinazy ROS1 zidentyfikowane po przerwaniu stosowania entrektytibu obejmują G2032R, F2004C i F2004I. Nie są znane przyczyny molekularne pierwotnej oporności na entrektytib. W związku z tym nie wiadomo, czy współwystępowanie czynnika onkogennego i fuzji genu NTRK wpływa na skuteczność hamowania TRK.*

Z kolei w ChPL Vitrakvi wskazanie rejestracyjne nie zawiera warunku braku wcześniejszego leczenia inhibitorem NTRK, natomiast w części dot. właściwości farmakodynamicznych leku wskazano, iż: *Zaobserwowano nabyte mutacje oporności po progresji po zastosowaniu inhibitorów TRK. Larotrektytib wykazywał minimalną aktywność w liniach komórkowych z mutacjami punktowymi w domenie kinazy TRKA, w tym klinicznie zidentyfikowaną nabytą mutacją opornościową G595R. Mutacje punktowe w domenie kinazy TRKC z klinicznie zidentyfikowaną nabytą opornością na larotrektytib obejmują G623R, G696A i F617L. Molekularne przyczyny pierwotnej oporności na larotrektytib nie są znane. Nie wiadomo zatem, czy obecność towarzyszącego czynnika onkogennego oprócz fuzji genu NTRK wpływa na skuteczność hamowania TRK. Zmierzony wpływ różnych jednoczesnych zmian genomycznych na skuteczność larotrektytibu przedstawiono poniżej (patrz skuteczność kliniczna).*

Część mutacji wskazanych w ChPL Rozlytrek i Vitrakvi pokrywa się, co sugeruje, że w tych przypadkach stosowanie leków po sobie jest bezzasadne. Również w rekomendacji CADTH 2022 nie zalecono refundacji ENT w przypadku chorych leczonych uprzednio innym inhibitorem NTRK.

W przypadku pytania o uzupełnienie treści PL o maksymalny, dopuszczalny odstęp w badaniach monitorujących skuteczność leczenia, dr Emilia Filipczyk-Cisarż zaproponowała wykonywanie badań obrazowych co 8 tygodni, pozostali dwaj eksperci (prof. Jan Styczyński i prof. Maciej Krzakowski) są odmiennego zdania i proponują nie wprowadzać takiego zapisu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności, które nie zostały uzupełnione wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach wszystkich analiz		
<p>1. Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. (...) Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, do których należy: „wyczerpanie możliwości terapeutycznych lub brak innych terapii, dla których ustalono korzyści kliniczne w danym wskazaniu ustalone na podstawie dokumentacji medycznej przez Zespół Koordynacyjny” należy zaznaczyć, iż terapie uznawane za skuteczne w danym wskazaniu nie mogą stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii, a jako technologię opcjonalną dla produktu Rozlytrek na dzień złożenia wniosku należy przyjąć najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care), rozumiane jako leczenie paliatywne które wskazano również w APD: W przypadku tej populacji chorych stosowane jest głównie leczenie paliatywne, łagodzące objawy, które rzadko prowadzi do wyleczenia. Ponadto od marca 2023 r. obowiązuje program lekowy B.144 „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”. (...) Uwzględniając kryteria włączenia do PL B.144 i do proponowanego PL dla leku Rozlytrek należy uznać, iż produkt Vitakvi stanowi refundowany komparator dla technologii wnioskowanej. Z uwagi na powyższe istnieje konieczność uwzględnienia w analizach jako komparatora obok BSC (rozumianego jako terapia paliatywna) także larotrektylibu i przedstawienie odpowiednich analiz porównawczych w tym zakresie.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe niespełnione są również zapisy: § 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	NIE	Nie uwzględniono również BSC rozumianego jako leczenie paliatywne.
W ramach analizy klinicznej		
<p>2. Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Wyjaśnienie: Ze względu na brak grupy kontrolnej we włączonych do analizy badaniach: STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001, STARTRK-NG wnioskodawca dodatkowo przedstawił wyniki analizy wewnątrzgrupowej Krebs 2021. Nie przeprowadzono natomiast oddzielnego wyszukiwania systematycznego, w celu zidentyfikowania dodatkowych danych po stronie komparatora pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Biorąc powyższe pod uwagę należy uzupełnić przegląd systematyczny w omawianym zakresie. (...)</p> <p>Należy też zauważyć, że uwzględniono tylko populację z badań dla entrektylibu, nie uwzględniono innych typów nowotworów, w przypadku których również może występować fuzja genu NTRK.</p>	NIE	. Należy zaznaczyć, że analiza wewnątrzgrupowa Krebs 2021 nie obejmuje porównania bezpieczeństwa entrektylibu z przyjętym komparatorem.
<p>3. Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Jednocześnie wnioskodawca nie włączył do analizy klinicznej żadnego badania dotyczącego efektywności praktycznej entrektylibu we wnioskowanym wskazaniu. Warto wskazać, że dostępny jest m.in. przegląd systematyczny lannantuono 2022, do którego włączono opisy pojedynczych lub serii przypadków pacjentów stosujących entrektytib lub larotrektylib w wnioskowanym wskazaniu i przedstawiono poszczególne wyniki dla</p>	NIE	Wnioskodawca włączył do analizy opisy pojedynczych lub serii przypadków pacjentów stosujących entrektytib w ramach efektywności praktycznej i bezpieczeństwa. W ramach przeglądu systematycznego lannantuono 2022 wyniki zaprezentowano w 80% dla larotrektylibu.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
stosowanych terapii. Wnioskodawca w ramach zdefiniowanych kryteriów PICO wskazał, że kryterium komparatora nie dot. badań wtórnych, nie odniesiono się do badań efektywności praktycznej. Przegląd systematyczny należy uzupełnić o dane dot. efektywności praktycznej entrektynibu, w tym opisy pojedynczych lub serii przypadków, w przypadku braku badań RWE.		
<p>4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia wyników jakości życia (str. 88-90 AKL).</p>	NIE	
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>5. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: przyjęty dożywni horyzont czasowy w analizie podstawowej (30 lat) wydaje się za długi, biorąc pod uwagę wiek wejścia pacjentów do modelu i oczekiwane przeżycie. W APD (str. 135) podkreślono, że 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. Jednocześnie nie przedstawiono w analizach danych literaturowych dot. oczekiwanego przeżycia chorych spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, które uzasadniałyby przyjęty w analizach horyzont. W związku z powyższym zasadnym jest przyjęcie krótszego horyzontu czasowego w analizie podstawowej</p>	NIE	Nie uzupełniono. Podano wyjaśnienie.
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>BIA zawiera budzące wątpliwości oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku oraz rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a i b oraz pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach populacji pacjentów uwzględniono jedynie wskazania, które występowały w badaniach klinicznych włączonych do AKL dla entrektynibu, pominięto natomiast pozostałe wskazania wymienione w APD (str. 45-48) dot. pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu NTRK w przebiegu nowotworów m.in.: wrodzony nerczak mezoblastyczny, który również kwalifikowałby się do wnioskowanego PL. Analizę należy uzupełnić w omawianym zakresie.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
<p>BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Wnioskodawca reprezentuje stanowisko tumoragnostyczne, jednocześnie nie uwzględniając w analizie wszystkich rodzajów nowotworów, w których może wystąpić fuzja w genie NTRK, a jego rozważania odnoszą się do konkretnych typów histologicznych, których wybór podyktowany jest nie częstością ich występowania, a dostępnością danych. Powyższe podejście wymaga wyjaśnienia i szerszego zaadresowania w analizie wrażliwości.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Chu 2020	Chu P., Batson S., Hodgson M. i in. Systematic review of neurotrophic tropomyosin-related kinase inhibition as a tumor-agnostic management strategy, <i>Future Oncol.</i> 2020, 16(4):61-74
Demetri 2022_suppl	Demetri GD., De Braud F., Drilon A. i in. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With <i>NTRK</i> Fusion-Positive Solid Tumors. <i>Clin Cancer Res.</i> 2022;28(7):1302–12. Supplement
Doebele 2020a	Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., i in. Entrectin b in patients with advanced or metastatic <i>NTRK</i> fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. <i>Lancet Oncol</i> 2020; 21: 271–82. Supplement
Desai 2022	Desai AV., Robinson GW., Gauvain K. i in. Entrectin b in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring <i>NTRK</i> , <i>ROS1</i> , or <i>ALK</i> aberrations (<i>STARTRK-NG</i>). <i>Neuro Oncol.</i> 2022;24(10):1776–89.
Demetri 2022	Demetri GD., De Braud F., Drilon A. i in. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With <i>NTRK</i> Fusion-Positive Solid Tumors. <i>Clin Cancer Res.</i> 2022;28(7):1302–12.
Doebele 2020	Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L. i in., Entrectin b in patients with advanced or metastatic <i>NTRK</i> fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials, <i>Lancet Oncol</i> 2020; 21(2): 271-282
EMA 2020	European Medicines Agency, Assessment report Rozlytrek®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 10.03.2023 r.)
Krebs 2021	Krebs MG., Blay JY., Le Tourneau C. i in. i in. Inpatient comparisons of efficacy in a single-arm trial of entrectinib in tumour-agnostic indications. <i>ESMO Open.</i> 2021;6(2):100072.
ab Krzakowski 2022 konf.	Krzakowski MJ., Lu S., Cousin S. i in. Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with locally advanced/metastatic <i>NTRK</i> fusion-positive (<i>NTRK</i> -fp) solid tumors. <i>JCO.</i> 2022;40(16_suppl):3099–3099.
Cho 2023	Cho B.C., Chiu C.-H., Massarelli E., i in., Updated efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with locally advanced/metastatic <i>NTRK</i> fusion-positive (fp) non-small cell lung cancer (NSCLC), <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2023 41:16_suppl, 9047-9047
Garcia-Foncillas 2022	Garcia-Foncillas J, Bokemeyer C, Italiano A, Keating K, Paracha N, Fellous M, Marian M, Fillbrunn M, Gao W, Ayyagari R, Lassen U. Indirect Treatment Comparison of Larotrectinib versus Entrectinib in Treating Patients with <i>TRK</i> Gene Fusion Cancers. <i>Cancers (Basel).</i> 2022 Mar 31;14(7):1793. doi: 10.3390/cancers14071793. PMID: 35406565; PMCID: PMC8997457.
ab_Bonevski 2021	Bonevski A., Stepan Giljevic J., Rajacic N., i in., 308 Administration of targeted therapy in children with <i>NTRK</i> rearranged mesenchymal neoplasms <i>Archives of Disease in Childhood</i> 2021;106:A130
ab_Kawai 2022	Kawai K., Hayashi M., Hirota A., i in., P10-6 Report of a case of sigmoid colon cancer simultaneously harboring the <i>BRAF</i> V600E mutation and <i>NTRK3</i> fusion gene, <i>Annals of Oncology</i> 2022, 33(SUPPLEMENT 6):S516
ab_Miyachi 2020	Miyachi M., Sugitatsu Y., Sugimoto Y., i in., Successful treatment of a novel <i>ARHGEF11-NTRK1</i> fusion gene-positive pediatric spinal cord glioblastoma using entrectinib, a first-generation tropomyosin receptor kinase inhibitor, <i>Pediatric Blood & Cancer</i> 2020; 67(S5):S74-S75
ab_Morisako 2020	Morisako T., Umebayashi D., Kamata K., i in., HGG-12. A CASE OF PEDIATRIC SPINAL HIGH-GRADE GLIOMA WITH <i>NTRK1</i> GENE FUSION. <i>Neuro-Oncology</i> 2020;22:iii346-iii346.
Beck 2023	Beck O.G., Hardesty M.M., Entrectinib use in a platinum-refractory mucinous ovarian cancer harboring a <i>NTRK3</i> gene fusion. <i>Gynecol Oncol Rep.</i> 2023 Apr 14;47:101187
Damásio 2022	Damásio I., Simões-Pereira J., Donato S., i in., Entrectinib in the neoadjuvant setting of anaplastic thyroid cancer: a case report. <i>Eur Thyroid J.</i> 2022;12(1):e220179
Endo 2022	Endo Y., Watanabe T., Saito M., i in., A rare case of recurrent ovarian cancer with <i>TPM3-NTRK1</i> gene rearrangement: A case report. <i>Mol Clin Oncol.</i> 2022;16(4):90
Ernst 2022	Ernst M.S., Lysack J.T., Hycza M.D., i in., <i>TRK</i> Inhibition with Entrectinib in Metastatic Salivary Secretory Carcinoma (SC): A Case Report. <i>Curr Oncol.</i> 2022;29(6):3933-3939.
Goulding 2021	Goulding E.A., Morreau P., De Silva M., i in., Case report: <i>NTRK1</i> -rearranged cervical sarcoma with fibrosarcoma like morphology presenting in a 13-year-old managed with a neo-adjuvant <i>TRK</i> -inhibitor and surgical excision. <i>Gynecol Oncol Rep.</i> 2021;37:100845

Grogan 2022	Grogan P.T., Deming D.A., Helgager J., i in., Entrectin b demonstrates prolonged efficacy in an adult case of radiation-refractory NTRK fusion glioblastoma. <i>Neurooncol Adv.</i> 2022;4(1):vdac046
Keddy 2021	Keddy C., Neff T., Huan J., i in., Mechanisms of targeted therapy resistance in a pediatric glioma driven by ETV6-NTRK3 fusion. <i>Cold Spring Harb Mol Case Stud.</i> 2021;7(5):a006109
Kobayashi 2022	Kobayashi H., Makise N., Shinozaki-Ushiku A., i in., Dramatic response to entrectinib in a patient with malignant peripheral nerve sheath tumor harboring novel SNRNP70-NTRK3 fusion gene. <i>Genes Chromosomes Cancer.</i> 2023;62(1):47-51
Kurozumi 2022	Kurozumi K., Fujii K., Washio K., i in., Response to entrectinib in a malignant glioneuronal tumor with ARHGEF2-NTRK fusion. <i>Neurooncol Adv.</i> 2022;4(1):vdac094
Lanman 2021	Lanman T., Hayden Gephart M., Bui N., i in., Isolated Leptomeningeal Progression in a Patient with NTRK Fusion+ Uterine Sarcoma: A Case Report. <i>Case Rep Oncol.</i> 2021;14(3):1841-1846
Lazzari 2022	Lazzari C., Pecciarini L., Doglioni C., i in., Case report: EML4::NTRK3 gene fusion in a patient with metastatic lung adenocarcinoma successfully treated with entrectinib. <i>Front Oncol.</i> 2022;12:1038774
Mayr 2020	Mayr L., Guntner A.S., Madlener S., i in., Cerebrospinal Fluid Penetration and Combination Therapy of Entrectin b for Disseminated ROS1/NTRK-Fusion Positive Pediatric High-Grade Glioma. <i>J Pers Med.</i> 2020;10(4):290
Meier 2022	Meier M.A., Nuciforo S., Coto-Llerena M., i in., Patient-derived tumor organoids for personalized medicine in a patient with rare hepatocellular carcinoma with neuroendocrine differentiation: a case report. <i>Commun Med (Lond).</i> 2022;2:80
Papusha 2021	Papusha L., Zaytseva M., Druy A., i in., The experience of successful treatment of ETV6-NTRK3-positive infant glioblastoma with entrectinib. <i>Neurooncol Adv.</i> 2021;3(1):vdab022
Salame 2021	Salame H., Mckey R., Ballout M., Saad W., The First Reported Case of Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase Fusion-Positive Thymoma Treated Successfully With Entrectinib. <i>Cureus.</i> 2021;13(12):e20588
Wong 2020	Wong D.D., Vargas A.C., Bonar F., i in., NTRK-rearranged mesenchymal tumours: diagnostic challenges, morphological patterns and proposed testing algorithm. <i>Pathology.</i> 2020;52(4):401-409
Wu 2023	Wu W.C., Chen M.H., Case report: Acquired neurotrophic tyrosine receptor kinase inhibitor resistance in a patient with pancreatic neuroendocrine carcinoma receiving entrectin b. <i>Front Oncol.</i> 2023;12:1031396
Yokota 2023	Yokota T., Yukino H., Doi M., Ohori H., Real-world experience of tropomyosin receptor kinase inhibition with entrectinib in ETV6-NTRK3 positive metastatic salivary secretory carcinoma: A case series. <i>Head Neck.</i> 2023;45(5):E10-E15
Xiang 2023	Xiang S, Wang J, Huang H, Wang Z, Song X, Zhou Y, Jin F, He X, Zhang ZM, Tu Z, Ding K, Zhang Z, Lu X. Switch type I to type II TRK inhibitors for combating clinical resistance induced by xDFG mutation for cancer therapy. <i>Eur J Med Chem.</i> 2023 Jan 5;245(Pt 1):114899. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114899. Epub 2022 Nov 12. PMID: 36410169.
Lanman 2021	Lanman T, Hayden Gephart M, Bui N, Toland A, Nagpal S. Isolated Leptomeningeal Progression in a Patient with NTRK Fusion+ Uterine Sarcoma: A Case Report. <i>Case Rep Oncol.</i> 2021 Dec 27;14(3):1841-1846. doi: 10.1159/000521158. PMID: 35111018; PMCID: PMC8787578.
Kojadinovic 2021	Kojadinovic A, Laderian B, Mundi PS. Targeting TRK: A fast-tracked application of precision oncology and future directions. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2021 Sep;165:103451. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103451. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34389458.
Harada 2021	Harada G, Santini FC, Wilhelm C, Drilon A. NTRK fusions in lung cancer: From biology to therapy. <i>Lung Cancer.</i> 2021 Nov;161:108-113. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.09.005. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34563714; PMCID: PMC8530887.

Rekomendacje kliniczne i finansowe**Rekomendacje kliniczne**

ESMO 2023	Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Ann Oncol.</i> 2023;34(4):339-357., Hendriks L E, Kerr K, Menis J, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee
ESMO 2022	van Herpen C., Vander Poorten V., Skalova A. i in. 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,</i> 2022;7(6):100602

ESMO 2019	Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines, Published in 2019 – Ann Oncol (2019). Authors: O. Michielin, A. van Akkooi, P. Ascierto, R. Dummer & U. Keilholz
ESMO 2023	Cervantes A., Adam R., Roselló S., i in., Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 34,1,2023
ESMO 2022	Lordick F., Carneiro F., Cascinu S. i in. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(10):1005–20
ESMO 2022	Obermannová R., Alsina M., Cervantes A. i in. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022; 33(10):992–1004
ESMO 2015	European Society for Medical Oncology, Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - eUpdate, 2019
ESMO 2023	Vogel A., Bridgewater J., Edeline J. i in. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023; 34(2):127–40.
ESMO 2021	Vogel A., Martinelli E. ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol, 2021;32(6):801–5
ESMO 2022	Casali PG., Blay JY., Abecassis N. i in. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(1):20–33
ESMO 2021	Gronchi A., Miah AB., Dei Tos AP. i in. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(11):1348–65
ESMO 2021	Strauss S., Frezza A-M., Abecassis N. i in. Bone sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS–ERNPaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2021, 32(12):1520-1536
ESMO 2019	Colombo N., Sessa C., du Bois A. i in., ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease, Annals of Oncology 2019; 30:672–705
ESMO 2022	Oaknin A., Bosse TJ., Creutzberg CL. i in. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol. 2022; 33(9):860–77.
ESMO 2021	Gennari A., André F., Barrios CH. i in. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer, Ann Oncol. 2021;32(12):1475–95
ESMO 2022	Filetti S., Durante C., Hartl DM. i in. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer, Ann Oncol. 2022; 33(7):674–84
ESMO 2020	Parker C., Castro E., Fizazi K. i in. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020; 31(9):1119–34
ESMO 2020	Machiels JP., René Leemans C., Golusinski W. i in. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(11):1462–75
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2023 — April 13, 2023
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers Version 2.2023 — May 15, 2023
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 3.2023 — December 8, 2022
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer, NCCN 2023
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer, Version 1.2023 — March 10, 2023
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 2.2023 — March 10, 2023
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pancreatic Adenocarcinoma Version 2.2023 — June 19, 2023
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hepatocellular Carcinoma Version 1.2023 — March 10, 2023
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Biliary Tract Cancers Version 2.2023 — May 10, 2023
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastrointestinal Stromal Tumors Version 1.2023 — March 13, 2023
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Soft Tissue Sarcoma Version 2.2023 — April 25, 2023
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bone Cancer Version 3.2023 — April 4, 2023

NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Ovarian Cancer Continue Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 2.2023 — June 2, 2023
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms Version 2.2023 — April 28, 2023
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2023 — March 23, 2023
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma Version 2.2023 — May 18, 2023
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer Version 2.2023 — July 17, 2023
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego, 2013
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory układu moczowo-płciowego, 2013
PTOK 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi, 2014
PTOK 2015	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory układu pokarmowego, 2015
PTGO 2017	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, Rak jajnika, 2017
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Rak piersi, 2020
PTOK 2022	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Mięśniaki kości, 2022
PTOK 2022	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Mięśniaki tkanek miękkich u dorosłych, 2022
PTOK 2022	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Czerniaki skóry, 2022
PTOK 2022	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory klatki piersiowej, 2022
PTGO 2023	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, Rak endometrium, 2023

Rekomendacje finansowe

CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation, Entrectinib (Rozlytrek), November 2022, Volume 2, Issue 11
G-BA 2021	Federal Joint Committee (G-BA), Benefit Assessment of Medicinal Products: Entrectin b (Solid Tumours, Histology Independent), 2021
HAS 2021	Haute Autorité Santé, Transparency Committee Summary entrectinib ROZLYTREK 100 mg - 200 mg hard capsules, 2021
NICE 2020	National Institute for health and Care Excellence, Entrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours, 2020
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium, Entrectinib 100mg and 200mg hard capsules (Rozlytrek®), 2021

Pozostałe publikacje

ADRReports 2023	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/pl/search.html# (data dostępu: 10.03.2023 r.)
ChPL Rozlytrek	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozlytrek®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 10.03.2023 r.)
FDA 2022	FDA, Highlights of Prescribing Information, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/212725s006lbl.pdf (data dostępu: 10.03.2023 r.)
WHO UMC 2023	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 10.03.2023 r.)
ChPL Vitakvi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitakvi

14. Załączniki

- Załącznik 1. [redacted] – Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza kliniczna, wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.06.2023 r.;
- Załącznik 2. [redacted] – Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.06.2023 r.;
- Załącznik 3. [redacted] – Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza ekonomiczna, wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.06.2023 r.;
- Załącznik 4. [redacted] – Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.06.2023 r.;
- Załącznik 5. [redacted] – Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 06.02.2023 r.;
- Załącznik 6. Odpowiedź na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS – pismo [redacted] Roche Polska Sp. z o.o., z dnia 28 czerwca 2023 r.