



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Rozlytrek (entrektynib) we wskazaniu:

monoterapia w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi z obecnością fuzji genu neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase)

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**

019/2020

Data ukończenia: 19.02.2021

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse event of special interest</i>)
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase, ALK</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BSA	powierzchnia ciała pacjenta (ang. <i>body surface area</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
BOR	najlepsza ogólna odpowiedź (ang. <i>best objective response</i>)
CBR	wskaźnik korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit rate</i>)
CEA	analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CUA	analiza kosztów-żyteczności (ang. <i>utility-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DLT	toksyczność ograniczająca dawkę (ang. <i>dose limiting toxicity</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
DSRCT	desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EORTC-QLQ	Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka-kwestionariusz jakości życia (ang. <i>European Platform of Cancer Research-Quality of life questionnaire</i>)
EPAR	European public assessment report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUR	euro
GBD	Global Burden of Disease
GBP	funt szterling
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard risk</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IC-DOR	Czas odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (ang. <i>intracranial duration of response</i>)
IC-ORR	wewnątrzczaszkowa odpowiedź obiektywna (ang. <i>intracranial objective response rate</i>)
IC-PFS	Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (ang. <i>intracranial progression-free survival</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MASC	rak wydzielniczy analogu sutka

MCR	Munich Cancer Registry
mDOR	mediana czasu trwania odpowiedzi
mRECIST	modified Response evaluation criteria in solid tumors
MTD	maksymalna tolerowana dawka (ang. <i>maximum tolerated dose</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	niedostępne (ang. <i>not available</i>)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NE	nieszacowane (ang. <i>not estimated</i>)
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NTRK	kinaza tyrozynowa dla neurotrofin (ang. <i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase</i>)
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OTC	Leki dostępne bez recepty
PFS	czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN	polski złoty
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
QALY	długość życia skorygowana o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RANO	Response Assessment in NeuroOncology
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
ROS1	Receptor kinazy tyrozynowej 1 protoonkogenu ROS (ang. <i>ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase</i>)
RP2D	zalecana dawka II fazy (ang. <i>recommended Phase 2 dose</i>)
RWE	dowody pochodzące z analizy danych rzeczywistych (ang. <i>real world evidence</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
TEAE	Zdarzenie niepożądane wynikające z leczenia (ang. <i>treatment emergent AE</i>)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
TNM	guz/węzeł/przerzut (ang. <i>tumor/node/metastasis</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years Life Lost</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	6
2. PRZEDMIOT ANALIZY.....	10
3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	11
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	11
3.1.1. Informacje ogólne	11
3.1.2. Kryteria populacji docelowej.....	13
3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	15
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	16
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	21
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	21
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ.....	21
3.4.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu	22
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	22
4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	23
4.1. Szacowanie wielkości populacji	23
4.2. Podsumowanie szacowania populacji	25
5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....	26
5.1. Opis badań rejestracyjnych leku	26
5.1.1. Opis komparatora	35
5.1.2. Punkty końcowe	35
5.1.3. Ocena jakości badania	35
5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	36
5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	36
5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	36
6. OCENA SIŁY INTERWENCJI	38
6.1. Ocena skuteczności klinicznej	38
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	45
6.3. Podsumowanie siły interwencji	47
7. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA.....	49
7.1. Dane wejściowe do modelu	49
7.1.1. Analiza kliniczna	49
7.1.2. Analiza ekonomiczna.....	49
7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	50
7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego	50

7.3.1.	Analiza kliniczna	50
7.3.2.	Analiza ekonomiczna.....	50
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	51
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	51
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	51
8.3.	Niepewność dodatkowych danych.....	51
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	51
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	52
8.6.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	52
8.7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	53
9.	WNIOSKI.....	55
10.1.	Jakość materiału dowodowego.....	55
10.2.	Siła interwencji	55
10.3.	Analiza farmakoekonomiczna	55
10.4.	Niepewności wnioskowania	55
10.	PIŚMIENNICTWO	57
11.	ZAŁĄCZNIKI	59
10.1	Fragmenty EPAR	59
10.2	Ocena jakości badań rejestracyjnych	61
10.3	Aktualnie prowadzone badania zarejestrowane dla danego leku (clinicaltrials.gov)	63
10.4	Cennik technologii lekowych.....	64
10.5	Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych	66

1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1. PRZEDMIOT ANALIZY

- Produkt leczniczy Rozlytrek (entrektytib) 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 receptora kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*), 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 (oceniane wskazanie).
 - pacjentów dorosłych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1 (wskazanie nieoceniane w niniejszym opracowaniu).
- Produkt leczniczy Rozlytrek nie posiada statusu leku sierocznego, jest stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym (ATC: L01XE56).
- Zalecana dawka u dorosłych pacjentów wynosi 600 mg entrektynibu, podawana doustnie raz na dobę. Zalecana dawka u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych: BSA (powierzchnia ciała pacjenta, ang. *body surface area*) od 1,11 m² do 1,50 m²: 400 mg/dobę; BSA ≥ 1,51m²: 600 mg/dobę. Zaleca się, by leczenie pacjentów produktem Rozlytrek było kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Leczenie produktem Rozlytrek powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.
- Obecność fuzji genu NTRK musi zostać ustalona przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Rozlytrek za pomocą zwalidowanego testu.
- Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

2. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

- Fuzje NTRK są rzadkimi przypadkami w powszechnych nowotworach dorosłych np. raku jelita grubego, niedrobnokomórkowym raku płuca lecz częściej obserwowane są w niektórych rzadkich nowotworach tj. rak wydzielniczy analogu sutka (MASC), wydzielniczy raka piersi. Ogólną częstość występowania fuzji NTRK u wszystkich pacjentów z rakiem szacuje się na 0,25–0,31% u dorosłych i 0,34–0,49% u dzieci¹. Wiek zachorowania i zgonu jest zróżnicowany w poszczególnych typach nowotworów.
- Uwzględniając oceniane wskazanie i populację docelową dla leku Rozlytrek, szacowana waga niesprawności wśród pacjentów z nowotworem będzie się mieścić w zakresie od 0,451 (0,031-0,072) (przerzuty w nowotworach) do 0,54 (0,377-0,687) (terminalna faza) [GBD 2019]. Wg szacunkowych danych GBD 2019 nowotwory ogółem (bez uwzględnienia mutacji) we wszystkich grupach wiekowych z wykluczeniem białaczek i chłoniaków skutkowały 2 441 051 utraconymi latami życia (YLL) (wartości bezwzględne). Niniejsze szacunki YLL dotyczą szerszej populacji niż populacja oceniana w niniejszym opracowaniu.
- Nie ma określonej standardowej ścieżki postępowania klinicznego dla osób z guzami litymi z fuzjami genów NTRK. Obecne leczenie opiera się na terapii dla lokalizacji guza, zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną dla określonego typu nowotworu. W zależności od lokalizacji nowotworu i zastosowanego leczenia w co najmniej pierwszej lub kolejnych liniach, po których nastąpiła progresja lub u pacjentów, dla których nie ma akceptowalnych opcji leczenia mediany przeżycia pacjentów raportowane w literaturze znacznie się wahają: od 6,4 mies. (w raku jelita grubego) do 72,7 mies. (w mięsakach tkanek miękkich leczonych sunitynibem). Mediana przeżycia bez progresji waha się od 1,1 mies. (mięsak tkanek miękkich – leczenie regorafenibem) do 24,1 (mięsak tkanek miękkich – leczenie sunitynibem). Pacjenci, którzy wyczerpali możliwości leczenia lub pacjenci z guzami, dla których nie jest dostępna standardowa lub zatwierdzona opcja leczenia, otrzymują najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*., BSC) lub biorą udział w badaniach klinicznych, w których oczekiwany odsetek odpowiedzi wynosi ≤10%.

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/resources/entrectinib-for-treating-ntkr-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609138188997> [dostęp 11.01.2021]

- Nowe terapie takie jak entrekty nib, a także larotrekty nib (zatwierdzony 19.09.2019) działają na fuzję genów NTRK niezależnie od typu histologicznego nowotworu. Oba leki są rekomendowanymi opcjami przez NCCN a także w dokumencie NICE *Technology appraisal guidance* oraz przez wspólny konsensus JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS zaleca stosowanie inhibitorów NTRK w sytuacji, gdy nie ma innych zadowalających opcji leczenia w zależności od kontekstu klinicznego. Entrekty nib jest lekiem wskazanym w wytycznych NCCN 2020 w leczeniu wielu nowotworów litych wykazujących fuzję NTRK, jako:
 - opcja preferowana m.in. w takich nowotworach jak NDRP (I lub kolejne linie), rak okrężnicy i odbytnicy (kolejne linie), nowotwory o nieznanym pierwotnym umiejscowieniu (w I linii).
 - inna zalecana opcja jako leczenie kolejnych linii w przypadku progresji np. raka wątrobowokomórkowego.
 - opcja przydatna w pewnych okolicznościach (co oznacza, że preferowane są inne schematy leczenia, jednakże dopuszcza się w określonym stanie klinicznym rozważenie zastosowania) entrekty nib wskazany jest w leczeniu m.in. raka jajnika, czerniaka skóry, nowotworów głowy i szyi, raka sromu, mięsaków tkanek miękkich.

Larotrekty nib jest również wskazany jako:

- opcja preferowana w leczeniu m.in. raka piersi HER(-), raka okrężnicy i odbytnicy, raka wątrobowokomórkowego, nowotworów o nieznanym umiejscowieniu (I linia).
 - inna zalecana opcja m.in. w raku przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego, raku żołądka.
 - opcja przydatna w wybranych okolicznościach w leczeniu m.in. raka piersi HER(+), raka pęcherzyka żółciowego, mięsaka tkanek miękkich, raka szyjki macicy, raka sromu, nowotworach głowy i szyi, raka jajnika.
- Obecnie żaden z leków (larotrekty nib i entrekty nib) nie jest refundowany w Polsce.
 - W Polsce w 2020 r. w zbliżonym do przedmiotowego wskazania rozpatrywano jedną technologię – larotrekty nib, który jest tak jak entrekty nib inhibitorem NTRK. Larotrekty nib był oceniany przez AOTMiT w dwóch węższych wskazaniach niż wskazanie dla entrekty nibu znajdujące się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL): rak brodawkowy tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 w populacji pediatrycznej (pozytywna opinia Prezesa AOTMiT dot. finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL i importu docelowego) oraz desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej (negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT). W latach 2015-2020 nie oceniano innych wskazań z zakresu guzów litych z fuzją NTRK.
 - Biorąc pod uwagę, że entrekty nibem powinni być leczeni pacjenci z miejscowo zaawansowanym, rozsianym nowotworem lub u których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK, dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych za opcję dostępną i refundowaną w Polsce można uznać chemioterapię oraz BSC.

3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

- Z uwagi na wskazania określone w ChPL, które wymagałyby przyjęcia wielu założeń metodologicznych i weryfikacji szeregu danych (dystrybucja poszczególnych typów nowotworów w Polsce, analiza poprzednich linii leczenia, założenia dot. odpowiedzi na leczenie, nawrotów, nieoperacyjności w wielu typach nowotworów), i które jednocześnie są szersze niż wskazania analizowane w badaniach rejestracyjnych odstąpiono od szacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia substancją czynną entrekty nib.

4. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

- Badania uwzględnione we wniosku rejestracyjnym (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2) były badaniami wieloośrodkowymi, jednoramiennymi, bez grupy kontrolnej I lub II fazy, typu otwartego. Do analiz włączono zagregowane wyniki pacjentów z 3 badań. Główne badanie STARTRK-2 jest badaniem o statusie w toku (zakończenie: 2.12.2024). Analizowane badania w ramach niniejszego raportu nie uwzględniały komparatora. Dostępne badania rejestracyjne są badaniami o niskim poziomie wiarygodności co utrudnia wnioskowanie o skuteczności i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Rozlytrek w ocenianym wskazaniu.

- Wskazanie dla entrektyribu odnoszące się do guzów litych z fuzją NTRK jest szersze niż przedstawione dowody naukowe (w badaniach analizowano tylko wybrane nowotwory, w przypadku niektórych guzów włączono tylko po jednym pacjencie).
- Badanie dotyczące populacji pediatrycznej (STARTRK-NG) jest wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem fazy I/IIb, bez grupy kontrolnej, o statusie w toku (zakończenie: 30.08.2029). Niewystarczające dane dla populacji pediatrycznej, pochodzące jedynie z badania fazy I/IIb, nie pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa. Przeprowadzono ekstrapolację dla populacji pediatrycznej w oparciu o dane pochodzące od pacjentów dorosłych, uznając że skuteczność i profil bezpieczeństwa pacjentów w wieku 12 lat i w starszych będą zbliżone z wynikami obserwowanymi w populacji dorosłych.
- W analizowanych badaniach rejestracyjnych oceniono następujące punkty końcowe:
 - przeżycie całkowite (OS) – jako drugorzędowy punkt końcowy,
 - jakość życia – drugorzędowy punkt końcowy,
 - przeżycie wolne od progresji (PFS) – jako drugorzędowy punkt końcowy.
 - pozostałe oceniane punkty końcowe to: ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR), długość odpowiedzi (DOR), wskaźnik klinicznej korzyści (CBR).
- Mediana okresu obserwacji pierwszej analizowanej grupy pacjentów (N=54) wynosiła 12,9 mies. (95%CI: 0,6;24,7), poszerzonej grupy pacjentów (N=74) – 14,2 mies. (95%CI: 0,1;29,7).

5. OCENA SIŁY INTERWENCJI

- Mediana OS w analizowanej grupie 54 pacjentów, dla których dostępny był co najmniej 12 miesięczny okres obserwacji wyniosła 20,9 miesiąca (95% CI: 14,9; NE). W kolejnym punkcie odcięcia z liczebnością populacji 74 pacjentów (co najmniej 12 mies. obserwacji) mediana OS wyniosła 23,9 mies. (95% CI 16,0; NE). Odniesienie niniejszych wyników do praktyki klinicznej jest trudne z uwagi na przedstawiony w badaniu zbiorczy efekt dla wszystkich nowotworów ogółem. Dane przedstawione w EPAR dotyczące median OS dla różnych opcji leczenia dla poszczególnych nowotworów wskazują, że mediana czasu OS u pacjentów może się wahać od 1,1 mies. do 72,4 mies. Jednakże są to dane pochodzące z badań klinicznych a nie z praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE).
- Nie przedstawiono pełnych wyników dla jakości życia i nie włączono ich do zintegrowanej analizy skuteczności. Jakość życia oceniono tylko w badaniu STARTRK-2, wyniki były dostępne dla populacji 51 pacjentów. Wskazano, że pacjenci wykazywali tendencję do utrzymania lub poprawy wysokiej jakości życia związanej ze zdrowiem raportowanej na początku badania (średnia zmiana w stosunku do wyjściowej oceny od -4,17 do 9,72 w *Global Health Status*). Natomiast odnotowano znaczne pogorszenie funkcji poznawczych (najgorszy średni wynik zmiany na skali oceniającej funkcje poznawcze wynosił -11,11 w stosunku do wartości wyjściowych w cyklu 20 dzień 1).
- Mediana PFS u pacjentów z guzami litymi NTRK (z okresem obserwacji co najmniej 6 mies.) wyniosła 11,2 mies. (95%CI: 8,0; 15,7) i była podobna jak w analizowanej grupie pacjentów, dla których dostępne były dane z okresu obserwacji trwającego co najmniej 12 mies. [11,2 (95%CI: 8,0;14,9)].
- Podsumowanie najważniejszych wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

	Entrektyrib N=54 ¹	Entrektyrib N=74 ²
Mediana czasu obserwacji, miesiące (95% CI)	12,9 (0,6-24,7)	14,2 (0,1-29,7)
Mediana czasu przeżycia całkowitego, miesiące (95% CI)	20,9 mies. (14,9; NE)	23,9 mies. (16,0; NE)
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, miesiące (95% CI)	11,2 (8,0-14,9)	11,2 (8,0-15,7)
Jakość życia związana ze zdrowiem ³ (różnica w stosunku do wartości wyjściowych), zakres	-4,17– 9,72	bd.

¹ okres obserwacji pacjentów co najmniej 12 mies.

² okres obserwacji pacjentów co najmniej 6 mies.

³ HRQoL w skali GHS

- Ocena bezpieczeństwa opiera się na wynikach badań jednoramiennych, dlatego też wnioskowanie dot. bezpieczeństwa jest ograniczone a zebrane dane nie są wystarczające do wyraźnego rozróżnienia objawów leżących u podstaw nowotworów złośliwych i zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z entrekty nibem. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia uznano za akceptowalne, przy medianie intensywności dawki sięgającej w populacji dorosłych z guzami litymi z fuzją NTRK 94,1% i medianie liczby pominiętych dawek wynoszącej 1. W podgrupie dorosłych pacjentów z guzami litymi z fuzją NTRK u 28 (41,2%) konieczne było zmniejszenie przyjmowanej dawki leku. AE stopnia ≥ 3 i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły odpowiednio u 73,5% i 47,1% pacjentów, przy czym jedynie niewielka liczba SAE została uznana przez badacza za związane z leczeniem (10,3%). W analizowanej podgrupie wystąpiło 6 (8,8%) AE 5. stopnia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki, zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w podgrupie dorosłych z NTRK była większa w porównaniu do podgrupy dorosłych z NDRP ROS1 lub podgrupy dorosłych pacjentów z innymi mutacjami.

6. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

- W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstąpili od oceny farmakoeconomicznej.
- [REDACTED], obliczono średnie ceny za 1 mg poszczególnych technologii lekowych. Oszacowany koszt terapii na rok lekiem Rozlytrek w przypadku pacjentów przyjmujących dawkę 600 mg wynosi [REDACTED] zł. Natomiast w przypadku pacjentów przyjmujących dawkę 400 mg (pacjenci o BSA w zakresie od 1,11 m² do 1,50 m²) wynosi [REDACTED] zł.
- Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów: NICE wydał pozytywną rekomendację dot. refundacji leku entrekty nib w ramach *Cancer Drugs Fund*, w Kanadzie CADTH wycofało economiczną ocenę w niniejszym wskazaniu, a w Ontario, Niemczech oraz w Szkocji trwa weryfikacja.

7. OCENA NIEPEWNOŚCI WNISKOWANIA

- Do głównych niepewności wpływających na wnioskowanie należą:
 - Badania rejestracyjne były badaniami bez grupy kontrolnej, brak bezpośredniego porównania z aktywnym komparatorem.
 - Główne badanie (STARTRK-2) jest badaniem w toku, obejmowało niewielką liczbę pacjentów z różnymi typami nowotworów, dane w badaniu były niedojrzałe.
 - W zakresie wskazania guzy lite z fuzją NTRK analizowane badania odnosiły się tylko do kilkunastu (13) wybranych nowotworów, tym samym skuteczność wobec innych nieocenionych guzów litych nie jest potwierdzona.
 - Populacje badane w ramach badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu obejmowały pacjentów ograniczonych pod względem: wieku, obciążenia chorobami współistniejącymi, sprawności ogólnej i typów nowotworów. W związku z powyższym populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji, zgodnymi z populacją rzeczywistą badań rejestracyjnych, stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu.
 - Niewystarczające dane dla populacji pediatrycznej, pochodzące jedynie z trwającego badania fazy 1/1b. Decyzję o rejestracji leku dla populacji w wieku 12 lub starszych podjęto na podstawie ekstrapolacji danych pochodzących od pacjentów dorosłych.
 - Szacowane wagi niesprawności przedstawiono w zależności od fazy choroby dla wszystkich nowotworów ogółem.
 - Szacowane dane dot. chorobowości przedstawiono dla wszystkich grup wiekowych oraz pacjentów z nowotworami ogółem z wykluczeniem nowotworów układu krwiotwórczego i chłoniaków.
 - Określenie standardowego postępowania ogółem dla wszystkich guzów litych z fuzją NTRK nie jest możliwe ze względu na fakt, że w obecnej praktyce klinicznej leczenie prowadzone jest głównie zgodnie z histologią nowotworu (jego lokalizacją).

2. PRZEDMIOT ANALIZY

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Rozlytrek 100 mg lub 200 mg kapsułki twarde Opakowanie: - EU/1/20/1460/001 30 kapsulek twardych 100 mg w butelce - EU/1/20/1460/002 90 kapsulek twardych 200 mg w butelce							
Substancja czynna	entrektyrib							
Oceniane wskazanie	guzy lite wykazujące fuzję genu neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. <i>neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>), 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.							
Pozostałe zarejestrowane wskazania	ROS1-dodatni, zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w monoterapii, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. ICD-10: C34							
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.							
Dawkowanie	<p>Dorośli: Zalecana dawka u dorosłych pacjentów wynosi 600 mg entrektyribu, podawana doustnie raz na dobę.</p> <p>Dzieci i młodzież:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Powierzchnia ciała (BSA)</th> <th>Jednokrotna dawka dzienna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>od 1,11 m² do 1,50 m²</td> <td>400 mg/dobę</td> </tr> <tr> <td>≥1,51m²</td> <td>600 mg/dobę</td> </tr> </tbody> </table>		Powierzchnia ciała (BSA)	Jednokrotna dawka dzienna	od 1,11 m ² do 1,50 m ²	400 mg/dobę	≥1,51m ²	600 mg/dobę
Powierzchnia ciała (BSA)	Jednokrotna dawka dzienna							
od 1,11 m ² do 1,50 m ²	400 mg/dobę							
≥1,51m ²	600 mg/dobę							
Droga podania	Podanie doustne. Rozlytrek można przyjmować z pokarmem lub bez, ale nie należy go przyjmować z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym.							
Mechanizm działania	Entrektyrib 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. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> , ALK) z IC ₅₀ o wartości 0,1 do 2 nM. Główny aktywny metabolit entrektyribu – M5, wykazywał w warunkach in vitro podobną siłę działania i aktywność w stosunku do TRK, ROS1 i ALK. Entrektyrib 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. Wcześniejsze leczenie innymi lekami hamującymi te same kinazy może powodować powstawanie oporności na entrektyrib.							
Grupa ATC	L01XE56 leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych							
Status leku sierocego	NIE (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=n;https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_Search_Disease.php?lng=PL)							
Data dopuszczenia do obrotu	31.07.2020							
Podmiot odpowiedzialny	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy							

Źródło: ChPL Rozlytrek https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 05.01.2021] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_en.pdf [data dostępu: 05.01.2021]

3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Informacje ogólne

Guzy lite z fuzją genów NTRK

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 pomiędzy poszczególnymi typami nowotworów². 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 raka wydzielniczego analogu sutka (*mammary analogue secretory carcinoma*, MASC) – rzadkiej postaci raka ślinianki (stanowiącej <1% wszystkich nowotworów złośliwych) a także wydzielniczego raka piersi (*secretory breast carcinoma*, SBC). 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 nowotworem³ (wg. EPAR ok. 0,3%).

Poniżej w tabeli wymieniono listę przykładowych jednostek chorobowych – guzów litych z fuzją NTRK wraz z ich częstością występowania w populacji dorosłych oraz informacją o występowaniu guzów wśród dzieci.

Tabela 2. Częstość fuzji genu NTRK 1/2/3 w poszczególnych typach nowotworów oraz występowanie nowotworu z fuzją NTRK u dzieci

Typ nowotworu	NTRK1	NTRK2	NTRK3	Występuje w populacji pediatrycznej
Gwiaździatek	-	3%	-	Tak
Rak piersi wydzielniczy	-	-	92%	Tak
Cholangiocarcinoma	4%	-	-	Nie
Wrodzony włókniakomięsak	-	-	90–100%	Tak
Rak jelita grubego	1–2%	-	1%	Nie
Glejak wielopostaciowy	1–6%	-	-	Tak
Nowotwór głowy i szyi	-	<1%	<1%	Tak
Zapalne guzy miofibroblastyczne	-	-	3%	Tak
Czerniak spitzoidalny	21%	-	-	Tak
Mezoblastyczny nerczak	-	-	83%	Tak
Mięśniakomięsak	1%	-	-	Tak
Niedrobnokomórkowy rak płuca	1–3%	<1%	-	Nie
Brodawkowaty rak tarczycy	5–13%	-	2–24%	Tak
Mięsaki dziecięce	<1%	-	-	Tak
Glejak pediatryczny	2–3%	1–2%	<1%	Tak
Nowotwór gruczołu ślinowego: Rak wydzielniczy analogu sutka	-	-	90–100%	Nie
Nowotwór gruczołu ślinowego: nie określony inaczej	-	-	2%	Nie

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 9.01.2021]

Pacjenci z guzami litymi z fuzją genów NTRK leczeni są zgodnie z przyjętymi standardami postępowania dla danego nowotworu (ze względu na jego lokalizację) i postępowanie terapeutyczne może obejmować zabiegi chirurgiczne, chemioterapię, terapię celowaną, immunoterapię, radioterapię lub połączenie tych opcji. Pacjenci, którzy wyczerpali możliwości leczenia lub pacjenci z guzami, dla których nie jest dostępna standardowa lub

² Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2019; 21: 271–82

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/resources/entrectinib-for-treating-ntkr-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609138188997> [dostęp 11.01.2021]

zatwierdzona opcja leczenia, otrzymują BSC lub biorą udział w badaniach klinicznych fazy I, w których oczekiwany odsetek odpowiedzi wynosi $\leq 10\%$. Nowe terapie takie jak entrektynib i larotrektytib działają na fuzję genów NTRK niezależnie od histologii nowotworu⁴.

Jednakże jak wskazano w jednej z analiz NICE, nie ma wystarczających dowodów naukowych, które potwierdzałyby, że osoby z guzami litymi wykazującymi fuzję NTRK mają gorsze rokowanie niż osoby z guzami bez zmian genetycznych⁵. W czasie, gdy rozpoczęto badania nad entrektynibem, publicznie dostępne były ograniczone dane dotyczące wyników leczenia pacjentów z guzami z fuzją NTRK.

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.

Poniżej na podstawie EPAR opisano szczegółowo wybrane nowotwory lite.

- *Rak wydzielniczy analogu sutka (MASC)* – brak zdefiniowanego standardu leczenia. Rak wydzielniczy analogu sutka występuje nieco częściej u mężczyzn (stosunek mężczyzn do kobiet $< 1,5:1,0$). Średni wiek pacjentów z tą chorobą wynosi 46 lat. Obecne leczenie jest podobne do innych nowotworów złośliwych ślinianek, przy czym pierwotne podejście obejmuje operację chirurgiczną samodzielną lub z radioterapią pooperacyjną. Zazwyczaj jest to nowotwór o niskim stopniu złośliwości, jednakże występują przypadki MASC o wysokim stopniu złośliwości. Różne schematy chemioterapii wykazały znikome wskaźniki odpowiedzi z niejasnymi korzyściami dla przeżycia u pacjentów z przerzutowym rakiem ślinianki.
- *Nowotwory wydzielnicze piersi (SBC)* – bardzo rzadki rodzaj raka piersi, zwykle związany z korzystnym rokowaniem, chociaż ma fenotyp potrójnie ujemny. Wytyczne praktyki klinicznej nie są zgodne co do leczenia SBC.
- *Wrodzony włókniakomięsak typu niemowlęcego* – rzadki mezenchymalny guz, który rozwija się głównie w tkance miękkiej dystalnych kończyn i stanowi 10% mięsaków tkanek miękkich w okresie dziecięcym i zwykle występuje w 1. roku życia. Chirurgia jest leczeniem z wyboru w większości przypadków. Pełna resekcja bez okaleczenia jest rzadko możliwa, a chemioterapia jako leczenie neoadiuwantowe skutecznie zmniejsza rozmiar guza, umożliwiając zachowawczą operację. Połączenie chemioterapii winkrystyny i aktynomycyny D jest najczęściej stosowane i nie wykazuje toksyczności związanej z lekami alkilującymi lub antracyklinami u niemowląt. Pomimo dobrej kontroli u wielu pacjentów po wstępnej operacji i chemioterapii, przebieg kliniczny może być agresywny.
- *Rak tarczycy u dzieci* – ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wcześnie (95-98% pacjentów przeżywa co najmniej 5 lat). O ile w większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) jest bardziej oporny i wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów – do 2,5 - 3,5 lat. Około 5–15% pacjentów staje się opornych na terapię RAI, w tym 66% przeżywa 5 lat oraz 10% ok. 10 lat. Rokowanie w zróżnicowanych rakach tarczycy jest lepsze u młodszych chorych. Eksperti kliniczni wskazują, że choroba prowadzi do przedwczesnego zgonu, niezdolności do samodzielnej egzystencji, obniżenia jakości życia, przewlekłego cierpienia, przewlekłej choroby. Nieopanowana choroba prowadzi do śmierci.⁶

W EPAR wskazano przykładowe opcje leczenia (dostępne lub zatwierdzone terapie) w wybranych guzach litych wraz z medianą przeżycia całkowitego i medianą przeżycia bez progresji dla poszczególnych opcji (monoterapii lub schematów wielolekowych). W zależności od lokalizacji nowotworu i zastosowanego leczenia w co najmniej 1 lub dalszych liniach mediana przeżycia pacjentów znacznie się wahają od 6,4 mies. (w raku jelita grubego) do 25,9 mies. w raku ślinianek. Mediana przeżycia bez progresji waha się od 1,1 mies. (mięsak tkanek miękkich – leczenie regorafenibem) do 24,1 (mięsak tkanek miękkich – leczenie sunitynibem).

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 11.01.2021]

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/resources/entrectinib-for-treating-ntrk-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609138188997> [dostęp 11.01.2021]

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/173/REK/RDTL_99_2020_Vitrakvi_zaczernienia_BIP.pdf [dostęp 11.01.2021]

Tabela 3. Skuteczność zatwierdzonych lub dostępnych terapii dla pacjentów z różnymi typami nowotworów, z fuzją NTRK i u których nastąpiła progresja po wcześniejszych terapiach lub którzy nie mają akceptowalnych standardowych terapii

Wskazanie	Lek	Linia leczenia	Mediana PFS [mies.]	Mediana OS [mies.]
NDRP (bez mutacji EGFR lub ALK)	Docetaksel	2	2,8	7,9
	Pemetreksed	2	2,9	8,3
	Bewacyzumab+paklitaksel	2 lub 3	5,4	9,9
	Docetaksel+ramucirumab	2	4,5	10,5
	Pemprolizumab	≥2	4,0	12,7
	Docetaksel+nintedanib	2	3,4	12,6
	nivolumab	≥2	2,3	12,2
Rak jelita grubego	Cetuksymab+irinotekan	2	4,0	10,7
	Pantimumab+FOLFIRI	2	5,9	14,5
	Bewacyzumab+FOLFOX-4	2	7,3	12,9
	Aflibercept+FOLFIRI	≥2	6,9	13,5
	Ramucirumab+FOLFIRI	2	5,7	13,3
	Regorafen b	≥2	1,9	6,4
	Triflurydyna/tipiracil	≥2	2,0	7,1
Rak piersi w tym rak piersi wydzielniczy	Gemcytabina+paklitaksel	≥2	6,1	18,6
	Lapatin b+kapecytabina	≥2	5,5	17,0
	Kapecytabina+docetaksel	≥2	6,1	14,5
	Fulvestrant+palbociclib	≥2	9,5	NA
	Eribulin	≥2	3,7	13,2
Rak ślinianki, w tym MASC	Sunitin b	≥1	7,2	18,7
	Gefitinib	≥1	4,3/2,1	25,9/16,0
	Pochodne platyny+gemcytabina	≥1	NA	13,8
Mięsak tkanek miękkich	Eribulin	≥2	2,6	13,5
	Sunitin b	2	24,1	72,7
	Regorafen b	≥2	1,1-5,6	4,7-21,0
	Trabectedin	≥2	4,2	12,4
	Pazopanib	≥2	4,6	12,6
	Dakarbazylna+gemcytabina	≥2	4,2	16,8
	Olaratumab+doksorubicyna	≥1	6,6	26,5

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf [17.02.2020]

Większość leków i schematów wielolekowych wymienionych w tabeli powyżej jest dostępna dla pacjentów leczonych w Polsce w ramach chemioterapii lub programów lekowych.

Fragmenty EPAR Rozlytrek z zakresu choroby zamieszczono w Załączniku 10.1.

3.1.2. Kryteria populacji docelowej

Stan kliniczny kwalifikujący do leczenia entrektynibem obejmuje szeroką grupę jednostek chorobowych:

- zaawansowane miejscowo lub rozsiane guzy lite z fuzją genu NTRK u których resekcja będzie skutkować ciężką chorobą oraz nie leczeni uprzednio inhibitorami NTRK, dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych.

Przedstawione kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu rejestracyjnym STARTRK-2 były szersze niż oceniane w niniejszym opracowaniu wskazanie, obejmując również pacjentów z guzami litymi z rearanacją ROS1 lub ALK.

Tabela 4. Porównanie wskazań rejestracyjnych z kryteriami kwalifikacji z głównego badania rejestracyjnego STARTRK-2

Wskazania rejestracyjne	Kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego STARTRK-2
<p><u>Wskazanie oceniane:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. guzy lite wykazujące fuzję genu neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase), 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. <p><u>Pozostałe wskazania:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ROS1-dodatni, zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w monoterapii, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. ICD-10: C34 – wskazanie nie oceniane w niniejszym opracowaniu <p><u>Przeciwwskazania:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie miejscowo zaawansowany lub przerzutowy guz lity, w którym znajduje się rearanżacja genu NTRK1 / 2/3, ROS1 lub ALK u pacjentów, dla których nie jest dostępna alternatywna skuteczna standardowa terapia. 2. Obecność rearanżacji w genie ROS1 potwierdzona molekularnie. Pacjenci, u których zdiagnozowano chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ALCL), u których występuje rearanżacja genów będąca przedmiotem zainteresowania, mogą się kwalifikować, pod warunkiem, że spełniają wszystkie inne kryteria włączenia / wyłączenia. 3. Pacjenci z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, w tym z rakiem opon mózgowo-rdzeniowych, który jest bezobjawowy lub uprzednio leczony i kontrolowany. 4. Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1 lub możliwa do oceny. 5. Stan sprawności wg ECOG ≤ 2 i minimalna oczekiwana długość życia co najmniej 4 tygodnie. 6. Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa jest dozwolona (z wyłączeniem zatwierdzonych lub badanych inhibitorów TRK, ROS1 lub ALK u pacjentów z guzami, w których występują powyższe rearanżacje). Wcześniejsze leczenie kryzotylinem jest dozwolone tylko u pacjentów z NDRP z rearanżacją ALK lub ROS1, u których występuje tylko progresja do OUN. Inne inhibitory ALK wykluczają udział w badaniu. 7. Wcześniejsza radioterapia jest dozwolona, jeśli od zakończenia leczenia upłynęło więcej niż 14 dni. 8. Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynk testu ciążowego podczas badania przesiewowego i nie mogą karmić piersią ani planować zajścia w ciążę podczas badania. 9. Odpowiednia czynność wątroby (AspAT i ALT $\leq 3,0 \times$ GGN; $\leq 5,0 \times$ GGN, jeśli obecne są przerzuty do wątroby; całkowita bilirubina w surowicy $\leq 2,0 \times$ GGN; kwalifikują się pacjenci z rozpoznanym zespołem Gilberta i / lub izolowanym podwyższonym stężeniem bilirubiny pośredniej). 10. Zdolność do poknięcia entrektylibu w stanie nienaruszonym. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Przyjmowanie entrektylibu w poprzednich liniach leczenia. 2. Podwyższone ryzyko wydłużonego odstępu QT. 3. Rodzinna lub indywidualna historia wrodzonych wad kości, zmian metabolizmu kości lub osteopenii. 4. Rozpoznana śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie śródmiąższowe lub historia zapalenia płuc wywołanego inhibitorem kinazy tyrozynowej. Neuropatia obwodowa 2. stopnia lub wyższa. 5. Wcześniejsza śródmiąższowa choroba płuc inna niż związana z radioterapią. 6. Udział w innym badaniu klinicznym. 7. Wcześniejsze leczenie zatwierdzonymi lub badanymi inhibitorami TRK, ROS1 lub ALK u pacjentów z guzami, które zawierają powyższe rearanżacje genów.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 16.01.2021]
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 16.01.2021]

PODSUMOWANIE

Kryteria kwalifikacji w jednym z głównych badań rejestracyjnych STARTRK-2 są szersze niż oceniane wskazanie dla leku Rozlytrek, ponieważ kryteria włączenia do badania obejmowały pacjentów z fuzją NTRK lub rearanżacją ROS1 lub ALK. Ponadto należy wskazać, że choć w badaniu kryteria włączenia obejmowały szeroką populację pacjentów z guzami litymi z fuzją NTRK to ostatecznie w badaniu udział wzięli pacjenci z wybranymi typami nowotworów litych (m.in. mięsaki, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak ślinianek (MASC), rak piersi, rak tarczycy, rak jelita grubego, rak neuroendokryny, rak trzustki, rak jajnika, rak błony śluzowej macicy, rak dróg żółciowych,

inne nowotwory układu pokarmowego, neuroblastoma). Tym samym nie ma wystarczających dowodów naukowych odnoszących się do skuteczności dla poszczególnych typów guzów litych z fuzją NTRK.

Populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji zgodnymi z głównymi badaniami rejestracyjnymi stanowiącymi podstawę dopuszczenia do obrotu. Umożliwi to bezpośrednie porównanie wyników badań klinicznych i wyników RWE (ang. *real world evidence*).

3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (ang. *Global Burden of Disease, GBD*) w 2019 r. wagi niesprawności dla nowotworów ogółem zostały oszacowane w zależności od faz choroby. Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w tabeli poniżej. Uwzględniając oceniane wskazanie i populację docelową dla leku Rozlytrek, waga niesprawności w tej grupie będzie się mieścić w zakresie od 0,451 (przerzuty w nowotworach) do 0,54 (terminalna faza). W fazie kontrolowanej waga niesprawności jest najniższa i wynosi 0,049.

Tabela 5. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach nowotworów wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

Faza choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Terminalna faza <i>Terminal phase, with medication (all cancer)</i>	0,54 (0,377-0,687)
Przerzuty w nowotworach <i>Cancer, metastatic</i>	0,451 (0,307-0,6)
Faza kontrolowana <i>Controlled phase (Generic uncomplicated disease: worry and daily medication)</i>	0,049 (0,031-0,072)

Źródło: GBD 2019.

Wg szacunkowych danych GBD nowotwory ogółem z wykluczeniem białaczek i chłoniaków skutkowały ogółem 2 505 533 utraconymi latami życia skorygowanymi niesprawnością (DALY) oraz 2 441 051 utraconymi latami (YLL). Przedstawiono wartości bezwzględne z uwagi na brak wystarczających danych pozwalających na skalkulowanie wskaźników na 100 tys. ludności wyłącznie dla guzów litych z fuzją NTRK. Przedstawione dane dotyczą wszystkich nowotworów z wyłączeniem białaczek i chłoniaków bez względu na status mutacji oraz bez uwzględnienia fazy choroby. Tym samym przedstawione wartości dla DALY, YLL dotyczą szerszej populacji niż populacja docelowa dla leku Rozlytrek.

Tabela 6. Obciążenie chorobą (guzy lite ogółem) wg danych GBD 2019

Parametr	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
DALY (l. bezwzględne)	2 505 532,45 (2 108 354,19; 2 931 258,27)	1 041 184,30 (837 224,94; 1 288 035,02)	1 464 348,16 (1 164 012,90; 1 818 115,05)
YLL (l. bezwzględne)	2 441 050,73 (2 048 173,11; 2 868 701,78)	1 008 241,31 (805 517,45; 1 250 434,05)	1 432 809,42 (1 130 572,05; 1 792 795,90)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp 12.01.2021]

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w guzach litych z fuzją genów NTRK

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
NICE	2020.05.27	Wielka Brytania	https://www.nice.org.uk/guidance/ta630/resources/lorotrectinib-for-treating-ntk-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609071004357	<p>Technology appraisal guidance</p> <p>Larotrectyn b jest zalecany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund jako opcja w leczeniu neurotroficznych guzów litych z ekspresją kinazy tyrozynowej (NTRK) u dorosłych i dzieci, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba jest miejscowo zaawansowana lub przerzutowa lub zabieg chirurgiczny może spowodować poważne problemy zdrowotne i nie mają zadowalających opcji leczenia. <p>Nie ma standardowego leczenia guzów litych z fuzją NTRK, dlatego obecne leczenie opiera się na tym, gdzie w organizmie znajduje się pierwotne ognisko nowotworu. Larotrectynib jest leczeniem niezależnym od histologii. Oznacza to, że celuje w zmianę genetyczną, fuzję genów NTRK, która występuje w wielu różnych typach nowotworów, niezależnie od umiejscowienia ogniska choroby.</p> <p>Nie ma określonej ścieżki klinicznej dla osób z guzami litymi z fuzjami genów NTRK. Obecnie leczenie jest zgodne z wytycznymi dotyczącymi opieki dla określonych typów nowotworów, z zabiegiem chirurgicznym, terapią celowaną, immunoterapią i chemioterapią w przypadku bardziej powszechnych nowotworów. Leczenie rzadszych nowotworów jest na ogół ograniczone do operacji, radioterapii i chemioterapii.</p>
NICE	2020.08.12	Wielka Brytania	https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/resources/entrectin-b-for-treating-ntk-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609138188997	<p>Technology appraisal guidance</p> <p>Entrectynib jest zalecany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund jako opcja w leczeniu neurotroficznych guzów litych z ekspresją kinazy tyrozynowej (NTRK) u dorosłych i dzieci, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba jest miejscowo zaawansowana lub przerzutowa lub zabieg chirurgiczny może spowodować poważne problemy zdrowotne i nie przyjmowali uprzednio inhibitorów NTRK; nie mają zadowalających opcji leczenia. <p>Nie ma standardowego leczenia guzów litych z fuzją NTRK, dlatego obecne leczenie opiera się na tym, gdzie w organizmie znajduje się pierwotne ognisko nowotworu. Larotrectynib jest leczeniem niezależnym od histologii. Oznacza to, że celuje w zmianę genetyczną, fuzję genów NTRK, która występuje w wielu różnych typach nowotworów, niezależnie od umiejscowienia ogniska choroby.</p>
NCCN	2020.03.06	USA	<p>https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx</p> <p>https://www.rozlytrek.com/content/dam/gene/rozlytrek/hcp/resour</p>	<p>Rak piersi⁷</p> <p>Entrectynib to użyteczna opcja w pewnych okolicznościach w leczeniu nawrotowego lub IV stopnia raka piersi z fuzją genów NTRK u pacjentek, które nie mają zadowalających alternatywnych metod leczenia lub u których wystąpiła progresja po leczeniu.</p> <p><u>Terapia systemowa raka piersi HER- z fuzją genów NTRK</u></p> <p>Preferowane opcje to larotrectyn b lub entrectynib</p> <p><u>Terapia systemowa raka piersi HER+</u></p> <p>Preferowane opcje to: Pertuzumab, trastuzumab i docetaksel lub Pertuzumab, trastuzumab i paklitaksel</p> <p>Inne rekomendowane u pacjentek z fuzją genów NTRK: larotrectynib lub entrectyn b</p> <p><u>HER2- po menopauzie lub przed menopauzą z ablacją / supresją jajników z fuzją genów NTRK</u></p>

⁷ https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/stage_iv_breast-patient.pdf [dostęp 10.01.2021]

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
			ces-downloads-component/pdfs/rozlytrek-nccn-flashcards-digital-pdf.pi.pdf?nocache=true	<p>Możliwa opcja w pewnych okolicznościach to larotrektytib lub entrektytib</p> <p>NDRP Entrektytib jest opcją kategorii 2A (preferowana) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z NTRK w zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z fuzją genów NTRK lub opcją kategorii 2A do dalszych liniach leczenia u tych pacjentów.</p> <p>Rak okrężnicy i rak odbytnicy Entrektytib lub larotrektytib jest preferowaną opcją leczenia systemowego kategorii 2A w przypadku przerzutów do jelita grubego z dodatnim wynikiem fuzji genu NTRK jako kolejna terapia po wstępnej terapii.</p> <p>Rak wątrobowokomórkowy, rak pęcherzyka żółciowego, wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych i rak dróg żółciowych pozawątrobowych W raku wątrobowokomórkowym entrektytib lub larotrektytib jest rekomendowaną opcją jako leczenie kolejnych linii w przypadku progresji. W raku pęcherzyka żółciowego nieresekcyjnym i z przerzutami w I linii leczenia preferowany schemat to gemcytabina+cisplatyna. Inne rekomendowane schematy: 5 fluorouracyl+oksaliplatyna; 5 fluorouracyl+cisplatyna; kapecytabina+cisplatyna; kapecytabina+ oksaliplatyna; gemcytabina+paklitaksel z albuminą (ty ko rak dróg żółciowych); gemcytabina+ kapecytabina; gemcytabina+ oksaliplatyna; gemcytabina+ cisplatyna+ paklitaksel z albuminą (kategoria 2B). Monoterapia: 5 fluorouracyl; kapecytabina; gemcytabina. Użyteczne opcje w wybranych okolicznościach: entrektytib lub larotrektytib b W raku pęcherzyka żółciowego w przypadku kolejnych linii leczenia w przypadku progresji preferowany schemat chemioterapii FOLFOX, inne rekomendowane to FOLFIRI, regorafenib. Użyteczne w pewnych okolicznościach entrektytib lub larotrektytib.</p> <p>Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego Entrektytib zalecany ale jako inna opcja (nie główna) w leczeniu II linii lub kolejnych w raku przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego nieoperacyjnym, lokalnie zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym.</p> <p>Rak żołądka Entrektytib lub larotrektytib jest zalecany ale jako inna opcja (nie główna) w leczeniu II linii lub kolejnych w raka żołądka NTRK, który jest nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany, nawrotowy lub z przerzutami (gdym terapia miejscowa nie jest wskazana).</p> <p>Mięsak tkanek miękkich Entrektytib lub larotrektytib jest użyteczną opcją w pewnych okolicznościach (rekomendowane są jako preferowane leczenie inne schematy) w leczeniu I linii dla podtypów zaawansowanych /przerzutowych mięsaków tkanek miękkich z niespecyficzną histologią choroby z dodatnim wynikiem fuzji genu NTRK; nie jest przeznaczony do leczenia uzupełniającego choroby bez przerzutów.</p> <p>Nowotwory OUN Entrektytib lub larotrektytib b jest opcją kategorii 2A jako terapia systemowa guzów z dodatnim wynikiem fuzji genów NTRK z nowo rozpoznanymi lub nawracającymi przerzutami do mózgu w raku ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p>Rak szyjki macicy</p>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<p>Entrektytib lub larotrektytib jest użyteczną opcją w pewnych okolicznościach (rekomendowane są jako preferowane leczenie inne schematy) w leczeniu drugiej linii nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy z dodatnim wynikiem fuzji genu NTRK (kategoria 2B).</p> <p>Rak sromu Entrektytib lub larotrektytib jest użyteczną opcją w pewnych okolicznościach (rekomendowane są jako preferowane leczenie inne schematy) w leczeniu zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego raka sromu z dodatnim wynikiem fuzji genów NTRK (kategoria 2B).</p> <p>Nowotwory głowy i szyi Entrektytib lub larotrektytib jest użyteczną opcją w pewnych okolicznościach (rekomendowane są jako preferowane leczenie inne schematy) w leczeniu nawrotowych, nieresekcyjnych guzów ślinianek z fuzją genów NTRK z przerzutami odległymi u pacjentów ze statusem sprawności 0-3.</p> <p>Rak tarczycy Rak brodawkowy, Rak pęcherzykowy, Rak z komórek Hurthle'a: Strukturalnie uporczywy / nawracający lokoregionalne lub odległe przerzuty, których nie można poddać terapii jodem radioaktywnym: Należy rozważyć leczenie systemowe u pacjentów z guzami litymi NTRK entrektytibem lub larotrektytibem . Entrektytib może być stosowany jako inny zalecany schemat do leczenia raka anaplastycznego z dodatnim wynikiem fuzji genu NTRK, który jest w stadium IVC jako terapia agresywna.</p> <p>Gruzołakorak trzustki U pacjentów z progresją, przerzutami, nie będący kandydatami do radioterapii lub wymagający leczenia paliatywnego ze złym stanem sprawności jako użyteczna opcja w pewnych okolicznościach (rekomendowane są jako preferowane leczenie inne schematy) w pierwszej linii leczenia można stosować entrektytib (kategoria 2B). W kolejnych liniach leczenia dla lokalnie zaawansowanego/ choroba przerzutowa oraz jako terapia nawrotów u pacjentów w dobrym (kategoria 2A) lub złym stanie sprawności (kategoria 2B) jako użyteczna opcja w pewnych okolicznościach (rekomendowane są jako preferowane leczenie inne schematy) można stosować entrektytib.</p> <p>Rak jajnika Entrektytib lub larotrektytib jest użyteczną opcją w pewnych okolicznościach (rekomendowane są jako preferowane leczenie inne schematy) jako terapia nawrotów w przypadku choroby wrażliwej na platynę i odpornej na platynę w przypadku raka nabłonkowego jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej, w tym rzadziej występujące histopatologie z wynikiem fuzji genu NTRK (kategoria 2A).</p> <p>Czerniak skóry Entrektytib lub larotrektytib jest użyteczną opcją w pewnych okolicznościach (rekomendowane są jako preferowane leczenie inne schematy) jako leczenie II lub kolejnych linii w przerzutowym lub nieoperacyjnym czerniaku skóry z progresją choroby lub maksymalna korzyść kliniczna z terapii celowanej BRAF (kategoria 2A).</p> <p>Nowotwory o nieznanym ognisku pierwotnym W przypadku fuzji genów NTRK1/2/3 wykrytych przed I linią terapii systemowej, jako leczenie preferowane entrektytib lub larotrektytib. W pewnych okolicznościach w przypadku progresji można stosować entrektytib lub larotrektytib.</p>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje																		
				<p>W przypadku fuzji genów NTRK1/2/3 wykrytych podczas I linii leczenia ukończenie planowanej terapii wraz z terapią podtrzymującą lub przerwanie i leczenie entrekty nibem lub larotrekty nibem.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Jakość dowodów i stanowisko zespołu NCCN (ang. <i>NCCN categories for recommendations</i>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kategoria 1</td> <td>Zalecenie oparte na dowodach wysokiej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 2A</td> <td>Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 2B</td> <td>Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto (niejednomyślne) stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa lub w stosunku do którego nie osiągnięto jednomyślnego stanowiska Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 3</td> <td>Zalecenie oparte na dowodach na jakimkolwiek poziomie wiarygodności, w przypadku którego zespół NCCN nie zgadza się, że interwencja jest właściwa do stosowania.</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Skala preferencji zaleceń (ang. <i>NCCN categories of preference</i>)</th> </tr> <tr> <td>Interwencja preferowana</td> <td>Opcja terapeutyczna o najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie oraz oparta o dowody o najwyższej jakości oraz, jeśli to zasadne, o największej dostępności cenowej.</td> </tr> <tr> <td>Inne zalecane interwencje</td> <td>Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na dowodach o niższej wiarygodności, lub o znacznie mniejszej dostępności cenowej w odniesieniu do zbliżonych efektów.</td> </tr> <tr> <td>Interwencje użyteczne w wybranych sytuacjach</td> <td>Inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach pacjentów (populacja musi być określona w treści zalecenia).</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość dowodów i stanowisko zespołu NCCN (ang. <i>NCCN categories for recommendations</i>)		Kategoria 1	Zalecenie oparte na dowodach wysokiej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.	Kategoria 2A	Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.	Kategoria 2B	Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto (niejednomyślne) stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa lub w stosunku do którego nie osiągnięto jednomyślnego stanowiska Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.	Kategoria 3	Zalecenie oparte na dowodach na jakimkolwiek poziomie wiarygodności, w przypadku którego zespół NCCN nie zgadza się, że interwencja jest właściwa do stosowania.	Skala preferencji zaleceń (ang. <i>NCCN categories of preference</i>)		Interwencja preferowana	Opcja terapeutyczna o najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie oraz oparta o dowody o najwyższej jakości oraz, jeśli to zasadne, o największej dostępności cenowej.	Inne zalecane interwencje	Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na dowodach o niższej wiarygodności, lub o znacznie mniejszej dostępności cenowej w odniesieniu do zbliżonych efektów.	Interwencje użyteczne w wybranych sytuacjach	Inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach pacjentów (populacja musi być określona w treści zalecenia).
Jakość dowodów i stanowisko zespołu NCCN (ang. <i>NCCN categories for recommendations</i>)																						
Kategoria 1	Zalecenie oparte na dowodach wysokiej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.																					
Kategoria 2A	Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.																					
Kategoria 2B	Zalecenie oparte na dowodach niższej wiarygodności, w stosunku do którego osiągnięto (niejednomyślne) stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa lub w stosunku do którego nie osiągnięto jednomyślnego stanowiska Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa.																					
Kategoria 3	Zalecenie oparte na dowodach na jakimkolwiek poziomie wiarygodności, w przypadku którego zespół NCCN nie zgadza się, że interwencja jest właściwa do stosowania.																					
Skala preferencji zaleceń (ang. <i>NCCN categories of preference</i>)																						
Interwencja preferowana	Opcja terapeutyczna o najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie oraz oparta o dowody o najwyższej jakości oraz, jeśli to zasadne, o największej dostępności cenowej.																					
Inne zalecane interwencje	Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na dowodach o niższej wiarygodności, lub o znacznie mniejszej dostępności cenowej w odniesieniu do zbliżonych efektów.																					
Interwencje użyteczne w wybranych sytuacjach	Inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach pacjentów (populacja musi być określona w treści zalecenia).																					
JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS	6.04.2020	Japonia, Tajwan, Europa, USA	https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2936386-9	<ul style="list-style-type: none"> Inhibitory TRK są zdecydowanie zalecane u pacjentów z fuzją NTRK. [Poziom dowodów: III (badanie prospektywne kohortowe), Stopień zaleceń: A (mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane), Poziom zgodności: A=100%] <p>Chociaż nie przeprowadzono żadnego badania porównującego dwa inhibitory TRK (larotrekty nib, entrekty nib), z innymi standardowymi opcjami leczenia, wykazały one silne i trwałe odpowiedzi połączone ze stosunkowo łagodnym profilem toksyczności. Zatem, w oparciu o dostępne dowody, inhibitory TRK są silnie zalecane u pacjentów z fuzjami NTRK.</p> <ul style="list-style-type: none"> JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS zaleca stosowanie inhibitorów NTRK w sytuacji, gdy nie ma innych zadowalających opcji leczenia w zależności od kontekstu klinicznego. [Poziom dowodów: III, Stopień zaleceń: A, Poziom zgodności: A=100%] 																		

W związku z faktem, że entrektytib jest lekiem, który celuje w fuzję genów NTRK a nie jest zależny od histologii (lokalizacji guza) odstąpiono od opisywania wytycznych praktyki klinicznej dla każdego z nowotworów litych z osobna ze względu na ich dużą liczbę. Leczenie guzów litych odbywa się zgodnie z wytycznymi/praktyką kliniczną w zależności od określonego typu nowotworu (jego lokalizacji), a opcje leczenia mogą obejmować zróżnicowane schematy chemioterapii a także immunoterapię, terapię celowaną, radioterapię, chirurgię oraz najlepsze leczenie wspomagające.

Wg ESMO-MCBS Scorecards dla opornych guzów litych z fuzją NTRK oceniono dwa leki: larotrektytib i entrektytib.

Tabela 8. Stopień korzyści klinicznej leków larotrektytib i entrektytib wg ESMO-MCBS

Nazwa leku	Typ badania	Wskazanie	Stadium nowotworu	Stopień korzyści klinicznej ¹
larotrektytib	jednoramienne	Oporne nowotwory z dodatnim wynikiem fuzji NTRK	-	3
entrektytib	jednoramienne	Guzy lite z dodatnim wynikiem fuzji NTRK	Lokalnie zaawansowane lub przerzutowe	3
entrektytib	jednoramienne	NDRP z dodatnim wynikiem fuzji NTRK	Zaawansowany	3

Źródło: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=tumour&mcbs_score_cards_form%5Btumour-type%5D=Refractory+NTRK+fusion%E2%80%93positive+cancers [dostęp 18.01.2021]

https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=score&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Entrectinib [dostęp 18.01.2021]

¹ Ocena na podstawie standardowego formularza 3 dla badań jednoramiennych w chorobach rzadkich oraz w chorobach o niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych, w których punktem końcowym jest przeżycie wolne od progresji lub odsetek całkowitych odpowiedzi. Ostateczna skorygowana wielkość stopnia korzyści klinicznej w oparciu o wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w zakresie 1-4, gdzie najwyższa ocena oznacza znaczną korzyść kliniczną

PODSUMOWANIE

Nie ma określonej standardowej ścieżki klinicznej dla osób z guzami litymi z fuzjami genów NTRK. Dlatego obecne leczenie opiera się na postępowaniu zgodnie z lokalizacją guza i zgodnie z wytycznymi dotyczącymi opieki dla określonych typów nowotworów. Leczenie inhibitorami NTRK takimi jak entrektytib lub larotrektytib jest wskazane jako opcja leczenia w trzech odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

Interwencja: NICE 2020 zaleca stosowanie w ramach Cancer Drugs Fund leku entrektytib jako opcja zgodnie ze wskazaniami. Entrektytib jest lekiem wskazanym w wytycznych NCCN 2020 w leczeniu wielu nowotworów litych wykazujących fuzję NTRK i działa niezależne od histologii nowotworu. Jednym z podstawowych warunków rozpoczęcia leczenia jest potwierdzenie występowania fuzji NTRK. Entrektytib jest opcją preferowaną w takich nowotworach jak NDRP (I lub kolejne linie leczenia), rak okrężnicy i odbytnicy (kolejne linie leczenia), rak wątrobowokomórkowy (kolejne linie), nowotwory o nieznanym pierwotnym umiejscowieniu (w I lub kolejnych liniach po progresji), rak piersi HER(-). Entrektytib jest wskazany jako inna zalecana opcja w leczeniu kolejnych linii w przypadku raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego, rak żołądka (II i kolejne linie), anaplastyczny rak tarczycy, rak piersi HER(+). Entrektytib jest również wskazany jako opcja przydatna w pewnych okolicznościach (np. rak pęcherzyka żółciowego, rak jajnika, czerniak skóry, nowotwory głowy i szyi, rak sromu, mięsaki tkanek miękkich, progresja raka piersi IV st.) – co oznacza, że preferowane są inne schematy leczenia, jednakże dopuszcza się w określonym stanie klinicznym rozważenie zastosowania entrektytibu.

Również JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS 2020 zaleca stosowanie inhibitorów NTRK w sytuacji, gdy nie ma innych zadowalających opcji leczenia w zależności od kontekstu klinicznego.

Komparator: brak w badaniach rejestracyjnych komparatora, jednakże wskazano w EPAR substancję czynną larotrektytib jako lek o podobnym działaniu co entrektytib. Lorotrektytib jest rekomendowany w określonych przypadkach zarówno przez NICE jak i NCCN i działa na fuzję genów NTRK, niezależne od histologii nowotworu.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 9. Przegląd ocen AOTMiT w latach 2015–2020 – guzy łyte z fuzją genów NTRK

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
Vitrakvi (larotrekty nib)			
306/2020 BIP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2020 z dnia 14 grudnia 2020 r.	rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 w populacji pediatrycznej	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Vitrakvi w raku brodawkowatym tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem.
	Rekomendacja nr 95/2020 z dnia 28 grudnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Vitrakvi w raku brodawkowatym tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem.
173/2020 BIP	Opinia Rady Przejrzystości nr 204/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 r.	rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 w populacji pediatrycznej	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Vitrakvi w raku brodawkowatym tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego.
	Opinia nr 99/2020 z dnia 4 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Prezes Agencji opiniuje pozytywnie finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Vitrakvi w raku brodawkowatym tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego.
78/2020 BIP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2020 z dnia 14 grudnia 2020 r.	desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Vitrakvi we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej pod warunkiem stosowania go u pacjentów w dobrym stanie klinicznym z guzem, który wykazuje fuzję NTRK, jeśli nie jest możliwe radykalne leczenie chirurgiczne lub nie przyniosło ono zadowalających efektów oraz brak możliwości udziału pacjenta w toczących się badaniach klinicznych nad inhibitorami NTRK.
	Rekomendacja nr 30/2020 z dnia 26 maja 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją ze względu na brak dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną.

Źródło: opracowanie własne.

PODSUMOWANIE

W Polsce w 2020 r. w zbliżonym do przedmiotowego wskazania rozpatrywano jedną technologię – larotrekty nib. Larotrekty nib (Vitrakvi) był oceniany przez AOTMiT w dwóch węższych wskazaniach niż wskazanie dla entrekty nibu znajdujące się w ChPL: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 w populacji pediatrycznej (pozytywna opinia Prezesa AOTMiT dot. finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych) oraz desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej (negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT). Zarówno entrekty nib jak i larotrekty nib są lekami działającymi na fuzję genów NTRK 1/2/3. Nie oceniano innych wskazań z zakresu guzów litych z fuzją NTRK.

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ

Nie ma określonej standardowej ścieżki klinicznej dla osób z guzami litymi z fuzjami genów NTRK. Dlatego obecne leczenie opiera się na postępowaniu zgodnie z lokalizacją guza i obejmuje leczenie chirurgiczne, terapie celowane, chemioterapię – różne schematy, radioterapię, najlepsze leczenie podtrzymujące. Obecnie leczenie jest zgodne z wytycznymi dotyczącymi opieki dla określonych typów nowotworów. Natomiast nowe terapie takie jak entrekty nib i larotrekty nib działają na fuzję genów NTRK, i są niezależne od histologii nowotworu.

W Polsce larotrekty nib otrzymał pozytywną opinię Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT we wskazaniu rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 w populacji pediatrycznej i rekomendowany jest do finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Natomiast we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej larotrekty nib

otrzymał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT. Na dzień opracowywania analizy nie znajdował się na liście refundacyjnej.

Uwzględniając wskazanie z ChPL, w którym wskazano, że do leczenia entrekty nibem kwalifikują się pacjenci:

- o u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz
- o którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK
- o dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych

zakładając, że lek może być stosowany w ostatniej linii leczenia, obecnie pacjenci otrzymują najlepsze leczenie wspomagające (BSC) odpowiednie dla danego typu nowotworu, które może potencjalnie być opcją dla entrekty nibu.

3.4.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu

Obecnie nie jest w Polsce finansowany loratrektynib, który jest wskazany w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję NTRK, i są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku, których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz nie mają zadowalających opcji leczenia.

U pacjentów z zaawansowaną chorobą bez zadowalających opcji leczenia stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające (dostępne w ramach lecznictwa szpitalnego a także OTC).

PODSUMOWANIE:

Nie ma określonej standardowej ścieżki klinicznej dla osób z guzami litymi z fuzjami genów NTRK. Dlatego obecne leczenie opiera się na postępowaniu zgodnie z lokalizacją guza. Analizowany entrekty nib jest rekomendowany w określonych przypadkach przez NICE, NCCN i działa na fuzję genów NTRK, niezależne od histologii nowotworu i nie jest obecnie refundowany w Polsce ani nie był oceniany przez AOTMiT. Drugim lekiem działającym na fuzję genów NTRK, niezależne od histologii nowotworu jest rekomendowany przez NICE i NCCN loratrektynib, nie refundowany w Polsce, jednakże oceniany przez AOTMiT (we wskazaniu rak brodawkowy tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 w populacji pediatrycznej: pozytywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT w ramach RDTL oraz we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej: pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT). Konsensus JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS również rekomenduje stosowanie inhibitorów NTRK u pacjentów z fuzją NTRK w sytuacji, gdy nie ma innych zadowalających opcji leczenia z uwzględnieniem kontekstu klinicznego

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Stan kliniczny

Fuzje NTRK są rzadkimi przypadkami w powszechnych nowotworach dorosłych np. raku jelita grubego, lecz częściej obserwowane są w niektórych rzadkich nowotworach tj. rak wydzielniczy analogu sutka (MASC), wydzielniczy raka piersi (SBC). Ogólną częstość występowania fuzji NTRK u wszystkich pacjentów z rakiem szacuje się na 0,25–0,31% u dorosłych i 0,34–0,49% u dzieci⁸. Nie ma określonej standardowej ścieżki postępowania klinicznego dla osób z guzami litymi z fuzjami genów NTRK. Ponadto wykonywanie badań genetycznych w kierunku wykrywania fuzji NTRK w większości typów guzów litych nie jest postępowaniem rutynowym. 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 $\leq 10\%$.

Wg szacunkowych danych GBD 2019 nowotwory ogółem z wykluczeniem białaczek i chłoniaków skutkowały ogółem 2 505 533 utraconymi latami życia skorygowanymi niesprawnością (DALY) oraz 2 441 051 utraconymi latami życia (YLL). Niniejsze szacunki dotyczą szerszej populacji niż populacja oceniana w niniejszym opracowaniu i obejmują wszystkie grupy wiekowe oraz nowotwory w każdym stadium zaawansowania. Wiek zachorowania i zgonu jest zróżnicowany w poszczególnych typach nowotworów. Uwzględniając oceniane wskazanie i populację docelową dla leku Rozlytrek, szacowana waga niesprawności w tej grupie będzie się mieścić w zakresie od 0,451 (0,031-0,072) (przerzuty w nowotworach) do 0,54 (0,377-0,687) (terminalna faza) [GBD 2019].

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/resources/entrectinib-for-treating-ntkr-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609138188997> [dostęp 11.01.2021]

Rekomendacje w rozpatrywanym wskazaniu

Nowe terapie takie jak entrektyninib i larotrektyninib działają na fuzję genów NTRK niezależnie od histologii nowotworu⁹. Oba leki znalazły się jako terapia rekomendowana (jako preferowana lub jako inna zalecana opcja lub rekomendowana w pewnych okolicznościach) w określonych przypadkach nowotworów zarówno przez NICE 2020 jak i NCCN 2020 oraz JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TSO 2020 – u pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi z fuzją NTRK, u których nastąpiła progresja po wcześniejszych terapiach lub nie ma akceptowalnych standardowych opcji leczenia.

Dostępność opcji leczenia

Obecne leczenie opiera się na lokalizacji guza zgodne z wytycznymi postępowania terapeutycznego dotyczącymi opieki dla określonych typów nowotworów. ChPL wskazuje, że lek powinien być stosowany u pacjentów, 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 dlatego też potencjalnym komparatorem może być inny inhibitor NTRK taki jak larotrektyninib lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Lek larotrektyninib był oceniany przez AOTMiT w dwóch wskazaniach: rak brodawkowy tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 w populacji pediatrycznej (pozytywna opinia Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT) oraz desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej (pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT).

4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1. Szacowanie wielkości populacji

Ogólną częstość występowania fuzji NTRK u wszystkich pacjentów z rakiem:

- 0,25%–0,31% u dorosłych,
- 0,34%–0,49% u dzieci¹⁰

niezależnie od tego w jakim narządzie powstaje choroba, choć częstość ich występowania różni się pomiędzy poszczególnymi typami nowotworów.

Populacja kwalifikująca się do leczenia entrektyninibem jest szersza niż populacja badana w analizowanych rejestracyjnych badaniach klinicznych (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2), tym samym brak jest jednoznacznych dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną entrektyninibu w niektórych grupach nowotworów.

Opierając się na powyższych danych dotyczących częstości występowania nieprawidłowości (przyjęto zakres 0,25%–0,49%) oraz na danych epidemiologicznych dla populacji polskiej z narzędzia GBD 2019 r. można oszacować, że chorobowość na guzy lite z fuzją NTRK w Polsce wynosi od 1 697 do 3 327 chorych, a liczba nowych zachorowań od 441 do 867. Jednakże wielkość populacji docelowej będzie mniejsza uwzględniając, że do leczenia kwalifikują się pacjenci z zaawansowanym miejscowo lub rozsianym nowotworem u których brak zadowalających opcji leczenia, uprzednio nieleczonych inhibitorami NTRK.

Do wstępnego wyliczenia uwzględniono wszystkie nowotwory sklasyfikowane w GBD (jako „total cancers”) z wyłączeniem nowotworów układu krwiotwórczego i chłoniaków. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Niniejsze wyliczenia mogą być obarczone błędem ze względu na duże zróżnicowanie występowania fuzji NTRK pomiędzy poszczególnymi typami nowotworów.

Tabela 10. Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące nowotworów ogółem z wykluczeniem nowotworów układu krwiotwórczego i chłoniaków na podstawie danych GBD

Parametr	Liczy bezwzględne	Zakres - górna granica	Zakres - dolna granica
Chorobowość	678 923,04	779 359,14	587 881,09
Zachorowalność	176 436,79	202 319,68	154 392,17
Zgony	113 717,55	132 667,09	96 194,43

⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 11.01.2021]

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/resources/entrectinib-for-treating-ntrk-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609138188997> [dostęp 11.01.2021]

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp 12.01.2021]

Poniżej przedstawiono wstępną szacowaną liczbę populacji potencjalnie kwalifikującą się do leczenia na podstawie wskazań wymienionych w rejestracyjnych badaniach klinicznych (pacjenci z fuzją NTRK) – scenariusz maksymalny.

Tabela 11. Liczba zachorowań na poszczególne typy nowotworów oraz częstość fuzji NTRK

Typ nowotworu	Liczba nowych zachorowań		Liczba nowych zachorowań Ogółem	Częstość fuzji NTRK1/2/3	Szacowana liczba zachorowań z fuzją NTRK
	Kobieta	Mężczyzna			
Rak piersi wydzielniczy ¹¹	4	nd	4	92%	4
Rak dróg żółciowych	585	870	1455 Nieresekcyjny/z przerzutami ¹² : 1019	4%	41
Rak jelita grubego ¹³	5073	5832	10 905 III/IV st. 7634 ¹⁴	2%	152
Nowotwory ginekologiczne: Rak jajnika Rak endometrium	3775 5984	-	9759 r. jajnika stadium zaawansowane ¹⁵ : 2643 r. endometrium stadium zaawansowane ¹⁶ : 299	NTRK1: <2% NTRK3: <1%	NTRK1: <59 NTRK3: <30
Nerwiak zarodkowy (neuroblastoma)	bd	bd	70-80	bd	bd
Nowotwory neuroendokrynne	Bd.	Bd.	~3500	<1%	<35
Rak płuca, w tym NDRP	7747	13 798	21545 NDRP III/IV st. ¹⁷ ~10 713	1-2%	NDRP: ok. 107- 214
Rak trzustki	1770	1738	3508 nierekcyjny ¹⁸ : 2456	1% ¹⁹	NTRK1: 25
Rak wydzielniczy analogu sutka (MASC) ²⁰	Bd.	Bd.	20	91–100%	18-20
Mięsaki tkanek miękkich	428	439	60-100 (0,14 M 0,1 K) 0,2–1,0/100 000	1%	1
Mięsaki tkanek miękkich u dzieci (7,5-8% wszystkich nowotworów u dzieci) ²¹	bd	bd	83 ²²	<1%	1
Rak tarczycy	3180	635	3815	NTRK1: 5-13%	NTRK1: 8-63

¹¹ Wydzielniczy rak piersi (breast secretory carcinoma) stanowi ok. 0,02% wszystkich nowotworów piersi (na podstawie Li, L., Wu, N., Li, F., Li, L., Wei, L., & Liu, J. (2019). Clinicopathologic and molecular characteristics of 44 patients with pure secretory breast carcinoma. *Cancer biology & medicine*, 16(1), 139–146. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0035>) w Polsce w 2017 r. (KRN) liczba nowych zachorowań u kobiet wynosiła 18529, co daje ok 4 przypadki wydzielniczego raka piersi rocznie w Polsce.

¹² Przyjęto, że ok. 30% nie kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego celem wyleczenia, ponadto u 70% występują przerzuty. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/91061.postepowanie-w-przypadku-raka-drog-zolciowych-aktualizacja-zalecen-bs> [dostęp 25.01.2021]

¹³ Pozyskano z: <https://www.rozlytrek.com/hcp/ntrk-fusion-positive-solid-tumors/about.html> [dostęp 26.01.2021]

¹⁴ Płaczek, J., Feldheim, M., Żurawski, B. Analiza efektywności kosztów leczenia pacjentów chorych na raka jelita grubego wg schematu FOLFOX4 i XELOX. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory 2016*, tom 1, nr 3, 254–260

¹⁵ 70% jest w stadium zaawansowanym. Pozyskano z: <http://ptgo.pl/wp-content/uploads/RekomendacjeJAJNIK-16.10.2015.pdf> [dostęp 18.01.2021]

¹⁶ W momencie rozpoznania około 75% kobiet ma chorobę ograniczoną do macicy (stadium I). ok. 5% nowotworów może rozwijać się długo bezobjawowo. Przyjęto, że 5% to nowotwory w III lub IV stopniu zaawansowania. Pozyskano z: <https://www.kco.katowice.pl/article/rak-trzonu-macicy-czesc-1-objawy> [dostęp 18.01.2021]

¹⁷ 58,5% jest w III/IV stadium zaawansowania

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AW/150_AW_1_OT_4331_6_2017_Xalkori_ROS1_APD.pdf [dostęp 22.01.2021]

¹⁸ Ok.70%. Pozyskano z: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/012/REK/RP_84_2014_irynotekan.pdf[dostęp 25.01.2021]

¹⁹ <https://www.rozlytrek.com/hcp/ntrk-fusion-positive-solid-tumors/about.html> [dostęp 25.01.2021]

²⁰ Częstość występowania w Europie 0,05/100 000

(https://www.orpha.net/orphacon/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)

²¹ 474 nowotworów ogółem u kobiet do 19 r.ż. i 561 nowotworów ogółem u mężczyzn do 19 r. ż. w 2017, łącznie 1035 (KRN), 8% mięsaków tkanek miękkich co daje 83 przypadki rocznie

²² <https://www.zwrotnikraka.pl/dzien-swiadomosci-nowotworow-neuroendokrynnych-net/>

https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/011/157/original/Strony_od_MpD_2010_06-7.pdf?146789876 [dostęp 25.01.2021]

Typ nowotworu	Liczba nowych zachorowań		Liczba nowych zachorowań Ogółem	Częstość fuzji NTRK1/2/3	Szacowana liczba zachorowań z fuzją NTRK
	Kobieta	Mężczyzna			
			Rak brodawkowy ok.85% ²³ : 3243 Oporny na RAI ²⁴ :162-486	NTRK3: 2-24%	NTRK3: 4-117
Łącznie					485-761

Zródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/evidence/committee-papers-pdf-8831613997> [dostęp 25.01.2021]

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/173/RPT/OT.422.89.2020_Vittraki_rak_tarczycy_BIP.pdf [dostęp 25.01.2021]

http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf [dostęp 25.01.2021]

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 25.01.2021]

<http://onkologia.org.pl/nowotwory-dzieci-nowotwory-osrodkowego-ukladu-nerwowego/> [dostęp 25.01.2021]

Na podstawie odnalezionych danych dot. wybranych wskazań ocenianych w badaniach rejestracyjnych w populacji polskiej szacunkowa liczba zachorowań na wybrane nowotwory łitte z NTRK może wynosić ok. 485-761. W raporcie NICE wskazano, że w niektórych nowotworach entrekty nib może być stosowany w pierwszej linii: MASC, mięsaki tkanek miękkich, rak trzustki, rak dróg żółciowych, nowotwory ginekologiczne. W drugiej lub kolejnych liniach leczenia może być stosowany w takich nowotworach jak: niedrobnokomórkowy rak płuca, rak piersi, rak tarczycy, rak jelita grubego, guzy neuroendokrynne²⁵. Nie odnaleziono informacji, u jakiego odsetka pacjentów z guzami litymi brak jest zadawalających opcji leczenia lub resekcja spowoduje ciężką chorobę. **Tym samym uśrednianie odsetka pacjentów z guzami litymi z fuzją NTRK ogółem kwalifikujących się do leczenia entrekty nibem może prowadzić do znacznych niepewności oszacowania.**

Ograniczenia szacowania:

- Całkowita liczba pacjentów z guzami litymi z fuzją NTRK może być niedoszacowana z uwagi na fakt, że nie uwzględniono wszystkich nowotworów, w których istnieje ryzyko wystąpienia fuzji NTRK.
- Liczba osób z poszczególnymi typami nowotworów z fuzją NTRK może być przeszacowana lub niedoszacowana, jeśli częstość występowania fuzji w populacji polskiej, jest inna niż w badaniach rejestracyjnych i danych wskazanych w EPAR.
- Dla wybranych specyficznych typów nowotworów z określoną fuzją, potencjalną liczbę zachorowań oszacowano na podstawie danych z dostępnych badań, tym samym szacunki mogą być obciążone błędem.
- W niektórych przypadkach nie odnaleziono informacji, u jakiego odsetka pacjentów brak jest zadawalających opcji leczenia lub resekcja spowoduje ciężką chorobę, tym samym przedstawione wstępne szacunki mogą być wyższe od liczby osób faktycznie kwalifikujących się do leczenia entrekty nibem.

Z uwagi na wskazania rejestracyjne produktu leczniczego (guzy łitte wykazujące fuzję NTRK, w monoterapii u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiaany 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 entrekty nibem.**

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Odstąpiono od szacowania liczebności populacji dla wskazania guzy łitte NTRK w monoterapii u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiaany lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK z uwagi na konieczność przyjęcia wielu założeń i weryfikacji szeregu danych dla wielu typów nowotworów.

²³ Kowalska, A., Gąsior-Perczak, D., Pałyga, I., Mikina, E., Trybek, T., Waligórski, D. i wsp. Analiza rozpoznaw histopatologicznych u chorych z rakami tarczycy leczonych w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach. Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology 2006; 57 (supl. A)

²⁴ 5 do 15% pacjentów jest opornych na leczenie RAI. Pozyskano z

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/180/RPT/OT.422.70.2019_RDTL_Nexavar_04.09_BIP.pdf [dostęp 18.01.2021]

²⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/evidence/committee-papers-pdf-8831613997> [dostęp 18.01.2021]

5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1. Opis badań rejestracyjnych leku

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa leku Rozlytrek w EPAR oparto na 3 badaniach rejestracyjnych w populacji dorosłych (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2) oraz jednym badaniu w populacji pediatrycznej (STARTRK-NG).

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia	Liczebność	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
ALKA-372-001 (ALKA-372-001, GO40783)	Nie odnaleziono badania w EudraCT Opis na podstawie protokołu badania będącego załącznikiem do publikacji https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461630/#SD1	Hoffmann-La Roche	Nierandomizowane bez grupy kontrolnej badanie fazy I	- pierwsze u ludzi - badanie fazy I - wielośrodkowe, - jednoramienne, - badanie dawki rosnącej ze zwiększaniem dawki zgodnie ze schematem 3+3 - brak randomizacji, - brak zaślepienia,	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> - toksyczność zależna od dawki (DLT) (okres obserwacji: 28 dni od podania pierwszej dawki) - maksymalna tolerowana dawka (MTD) (okres obserwacji: 28 dni od podania pierwszej dawki) <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - profil bezpieczeństwa - stężenie entrektynybu w osoczu w różnym czasie po podaniu dawki i ocena relacji z Cmax, tmax, t1/2,z, AUCdaily and AUClast - odpowiedź obiektywna guza (RECIST 1.1) - tolerancja dawki - farmakokinetyka - aktywność antynowotworowa	Pacjenci z lokalnie zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi z fuzją genów NTRK 1/2/3 lub ROS1 lub ALK	- Potwierdzona histologicznie lub cytologicznie diagnoza miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego guza litego, w którym znajduje się rearanżacja genu NTRK1 / 2/3, ROS1 lub ALK u pacjentów, dla których nie jest dostępna alternatywna skuteczna standardowa terapia, standardowa terapia uznana za nieodpowiednią lub którym odmówiono leczenia. - Dostępne tkanki guza do badania - Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa jest dozwolona z wyjątkiem inhibitorów TRK, ROS1 lub ALK (tylko pacjenci bez NDRP) u pacjentów z guzami, w których występują odpowiednie zmiany molekularne. W momencie rozpoczęcia leczenia muszą upłynąć co najmniej 4 tygodnie lub, w przypadku braku toksyczności, pięć okresów półtrwania od zakończenia wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej (co najmniej 6 tygodni w przypadku nitrozomocyników, mitomycyny C i doksorubicyny liposomalnej) wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa jest dozwolona z wyjątkiem inhibitorów TRK, ROS1 lub ALK (tylko pacjenci bez NDRP) u pacjentów z guzami, w których	58	Schematy dawkowania entrektynybu : 100, 200, 400, 800, 1200 lub 1600 mg/m ² /dzień	Analiza DLT i skuteczności: 54 pacjentów	Pacjenci mogą kontynuować leczenie do czasu progresji choroby, odmowy przez pacjenta kontynuowania badanego leczenia, cofnięcia zgody pacjenta lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Nie ma ograniczeń co do liczby cykli, które pacjent może otrzymać. 6 miesięcy

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia	Liczebność	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
							<p>występują odpowiednie zmiany molekularne. W momencie rozpoczęcia leczenia muszą upłynąć co najmniej 4 tygodnie lub, w przypadku braku toksyczności, pięć okresów półtrwania od zakończenia wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej (co najmniej 6 tygodni w przypadku nitrozomoczników, mitomycyny C i doksorubicyny liposomalnej)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wcześniejsza radioterapia jest dozwolona pod warunkiem, że nie więcej niż 25% rezerwy szpiku kostnego zostało napromieniowane - Pacjenci z kontrolowanym bezobjawowym zajęciem OUN mogą uczestniczyć w badaniu. - Ustąpienie wszystkich ostrych skutków toksycznych (z wyłączeniem łysienia) jakiegokolwiek wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej do stopnia ≤1 według NCI CTCAE (wersja 4.03) lub do wyjściowych wartości laboratoryjnych - Dorośli pacjenci w wieku 18 lat lub starsi. - Oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące. <p><u>Kryteria wykluczenia (skrócone):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Poważne choroby, aktywne infekcje, nieprawidłowa czynność narządów, status rozrodczy - Podwyższone ryzyko wydłużonego odstępu QT; - Śródmiąższowa choroba płuc - Udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia - Obecnie aktywny drugi nowotwór, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry i / lub raka in situ szyjki macicy i / lub powierzchniowego raka pęcherza moczowego. 				

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia	Liczebność	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
							<p>Pacjenci z jakimkolwiek innym nowotworem muszą pozostawać wolni od choroby przez ≥ 5 lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Duża operacja, inna niż diagnostyczna, w ciągu 4 tygodni przed leczeniem. - Cięża lub karmienie piersią 				
STARTR K-1 (GO4078 4, RXDX-101-01)	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02097810?term=STARTRK&draw=2&rank=3	Hoffmann-La Roche	Nierandomizowane bez grupy kontrolnej badanie fazy I	<ul style="list-style-type: none"> - badanie fazy I - wielośrodkowe, - jednoramienne, - badanie mające na celu ustalenie optymalnej dawki, a następnie rozszerzenie dawki (dose expansion) - włączenie dodatkowych chorych na wybranym poziomie dawki), badanie dawki rosnącej ze zwiększaniem dawki zgodnie ze schematem 3+3 - brak randomizacji, - brak zaślepienia, - prowadzone metodą koszykową (basket study) - okresu obserwacji, 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - toksyczność zależna od dawki (DLT) (okres obserwacji: 28 dni od podania pierwszej dawki) - maksymalna tolerowana dawka (MTD) (okres obserwacji: 28 dni od podania pierwszej dawki) - rekomendowana dawka do fazy II (okres obserwacji: ok. 6 mies.) - odsetek odpowiedzi ca kowitych <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stężenie entrektynybu w osoczu - czas trwania odpowiedzi (okres obserwacji: ok. 2 lata) - ca kowity czas przeżycia (okres obserwacji: ok. 2 lata) 	Pacjenci z lokalnie zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi z fuzją genów NTRK 1/2/3 lub ROS1 lub ALK	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Potwierdzona histologicznie lub cytologicznie diagnoza miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego guza litego, w którym znajduje się rearanżacja genu NTRK1 / 2/3, ROS1 lub ALK - Mierzalna choroba wg RECIST 1.1 - Dozwolona jest wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, w tym kryzotynib, cerytynib i inne leki badane. - Dopuszczalna jest wcześniejsza radioterapia - Pacjenci z kontrolowanym bezobjawowym zajęciem OUN mogą uczestniczyć w badaniu. - Ustąpienie wszystkich ostrych skutków toksycznych (z wyłączeniem łysienia) jakiegokolwiek wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej do stopnia ≤ 1 według NCI CTCAE (wersja 4.03) - Stan sprawności (PS) ECOG ≤ 2. - Dorośli pacjenci w wieku 18 lat lub starsi. - Oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące. <p><u>Kryteria wykluczenia (skrócone):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Przyjmowanie entrektynybu uprzednio - Poważne choroby, nieprawidłowa czynność narządów, aktywna infekcja, status rozrodzcy 	84	<p>Schematy dawkowania entrektynybu</p> <p>Codziennie doustnie przez 28 dni.</p> <p>100, 200, 400 mg/m²/dzień (F1); 800 mg/dzień (F1); 600 mg/dzień jeśli BSA ≤ 1.85 m² F1 lub 800 mg/dzień jeśli BSA > 1.85 m² F1; 600 mg/dzień F1 lub F2A</p>	<p>Analiza DLT: 14 pacjentów</p> <p>Analiza skuteczności: 68 pacjentów</p> <p>Analiza bezpieczeństwa: 76 pacjentów</p>	Około 2 lata

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia	Liczebność	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji	
							<ul style="list-style-type: none"> - Podwyższone ryzyko wydłużonego odcina QT; - Śródmiąższowa choroba płuc - Neuropatia obwodowa 2. stopnia lub wyższa - Rekrutacja pod kątem konkretnej zmiany molekularnej zostałaaby zatrzymana, gdyby nie zaobserwowano odpowiedzi u 6 włączonych pacjentów. - Udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia 					
STARTR K-2 (GO4078 2, RXDX-101-01)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568267?term=STARTRK-2&draw=2&rank=1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461630/#SD1	Hoffmann-La Roche	Nierandomizowane bez grupy kontrolnej badanie fazy II	<ul style="list-style-type: none"> - badanie fazy II - wielośrodkowe, - jednoramienne, - brak randomizacji, - brak zaślepienia, Prowadzone metodą koszykową (bascet study)	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> Odsetek obiektywnej odpowiedzi (ORR) – oceniane przez niezależny podmiot. Ocena punktu w podgrupie pacjentów z określonym guzem litym NTRK1 / 2/3, rearanżacją genu ROS1 lub ALK. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> 1. Długość odpowiedzi 2. Czas do odpowiedzi 3. Wskaźnik korzyści klinicznej 4. Odpowiedź guza wewnątrzczaszkowego 5. przeżycie wolne od progresji w OUN 6. Przeżycie wolne od progresji 7. Przeżycie całkowite 8. Farmakokinetyka 9. Działania niepożądane 10. Jakość życia	1. NTRK1/2/3 NDRP 2. ROS1 NDRP 3. ALK lub ROS NDRP 4. NTRK1/2/3 mCRC 5. ROS1 mCRC 6. ALK mCRC 7. NTRK1/2/3 inne guzy lite 8. ROS1 inne guzy lite 9/ ALK inne guzy lite	<u>Kryteria włączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> - Potwierdzona histologicznie lub cytologicznie diagnoza miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego guza litego, w którym znajduje się rearanżacja genu NTRK1 / 2/3, ROS1 lub ALK u dorosłych pacjentów ≥ 18 r. ż. - W przypadku pacjentów włączonych na podstawie lokalnych testów molekularnych, archiwalne lub świeże tkanki guza (jeśli nie ma przeciwwskazań) muszą zostać złożone do centralnego badania molekularnego w laboratorium CLIA Ignyta po rekrutacji - Mierzalna lub możliwa do oceny choroba - Pacjenci z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, w tym z rakiem opon mózgowo-rdzeniowych, który jest bezobjawowy lub uprzednio leczony i kontrolowany mogą zostać włączeni - Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa jest dozwolona (z wyłączeniem zatwierdzonych lub badanych inhibitorów TRK, ROS1 lub ALK u pacjentów z guzami, w których występują te odpowiednie rearanżacje genów) - Wcześniejsze leczenie kryzotyningiem jest dozwolone tylko u pacjentów z NDRP z 	500	Entretinib 600 mg/dobę, doustnie w cyklu 4-tygodniowym		Pacjenci byli leczeni do czasu udokumentowanej progresji radiologicznej ocenianej przez niezależny podmiot dokonujący oceny, wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności i lub wycofanie zgody. Pacjenci mogli kontynuować leczenie entretinibem po progresji choroby potwierdzonej przez BICR, jeśli uznano, że	Ok. 24 miesiące

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia	Liczebność	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
					<p>11. Wzrost kości i gęstość mineralna kości</p> <p>12. Biomarkery kości</p>		<p>rearanżacją ALK lub ROS1 z progresją tylko w OUN. Inne inhibitory ALK są zabronione.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Co najmniej 2 tygodnie lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który jest krótszy, musi upłynąć po wcześniejszej chemioterapii lub terapii celowanej - Od zakończenia terapii ukierunkowanej na przeciwciała muszą upłynąć co najmniej 4 tygodnie - Wcześniejsza radioterapia jest dozwolona, jeśli od zakończenia leczenia upłynęło więcej niż 14 dni - Stan sprawności ECOG ≤ 2 i minimalna oczekiwana długość życia 4 tygodnie - Odpowiednia funkcja narządu określona w protokole - Zdolność do polykania entrektynybu w stanie nienaruszonym <p><u>Kryteria wykluczenia (skrócone):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Przyjmowanie entrektynybu uprzednio - Poważne choroby, aktywna infekcja, nieprawidłowa czynność narządów, status rozrodzony - Podwyższone ryzyko QT; - Śródmiąższowa choroba płuc - Neuropatia obwodowa 2. stopnia lub wyższa - Wcześniejsza śródmiąższowa choroba płuc inna niż związana z radioterapią - Udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia - Wcześniejsze leczenie zatwierdzonymi lub badanymi inhibitorami TRK, ROS1 lub ALK u pacjentów z guzami, które zawierają powyższe rearanżacje genów - Historia innych wcześniejszych nowotworów, które kolidowałyby 		pacjent odnosi korzyści kliniczne. W przypadku tych pacjentów oceny guza nie były już analizowane.		

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia	Liczebność	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
							z określeniem bezpieczeństwa lub skuteczności – Niepełne wyzdrowienie po zabiegu chirurgicznym.				
STARTR K-NG (CO40778, RDXD-101-03)	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02650401 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461630/	Hoffmann-La Roche	Nierandomizowane bez grupy kontrolnej badanie fazy I/III	- badanie fazy I/II - wielośrodkowe, - jednoramienne, - badanie mające na celu ustalenie optymalnej dawki, a następnie rozszerzenie dawki (dose expansion) - brak randomizacji, - brak zaślepienia,	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - maksymalna tolerowana dawka (MTD) (ok. 6 mies.) - Zalecana dawka fazy 2 (RP2D) u dzieci i młodzieży zdolnych do polykania nienaruszonych kapsułek (okres: ok. 6 mies.) - Zalecana dawka fazy 2 (RP2D) u dzieci i młodzieży podawana przez zgłąbnik nosowo-żołądkowy (okres: ok. 6 mies.) - Zalecana dawka fazy 2 (RP2D) w postaci minitabletek u dzieci i młodzieży niezdolnych do polykania nienaruszonych kapsułek (okres: ok. 6 mies.) – Odsetek odpowiedzi obiektywnych (okres ok. 6 mies.) Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane): - bezpieczeństwo i tolerancja - Maksymalne obserwowane stężenie leku w osoczu (Cmax) w każdej grupie w zależności od poziomu dawki i sposobu podawania leku - Przeżycie bez progresji choroby (PFS) (okres ok. 6 mies.). Definiowany jako czas od daty włączenia do badania do pierwszego	Dzieci i młodzież ≤21 lat z lokalnie zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi lub pierwotnymi OUN i / lub które nie mają zadowalających możliwości leczenia. Pacjenci z fuzjami genów NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 lub ALK, z pozaczaskowymi guzami litymi innymi niż nerwiak, nerwiakiem lub pierwotnymi guzami OUN	Kryteria włączenia: – Faza I: mierzalna lub możliwa do oceny choroba wg RECIST 1.1. – Faza II Część B mierzalna lub możliwa do oceny choroba wg RANO; Część C: mierzalna lub możliwa do oceny choroba wg RECIST 1.1. i skali Curie Część D mierzalna lub możliwa do oceny choroba wg RECIST 1.1. ; Część E mierzalna lub możliwa do oceny choroba wg RECIST 1.1. , RANO lub Skali Cuire – Rodzaj guza Faza I: Nawracające lub odporne zewnątrzczaszkowe guzy lite Faza II: Część B: Pierwotne guzy mózgu z fuzjami genów NTRK1 / 2/3 lub ROS1 Część D: pozaczaskowe guzy lite (w tym NB) z fuzjami genów NTRK1 / 2/3 lub ROS1 – Diagnostyka histologiczna / molekularna nowotworu złośliwego w momencie rozpoznania lub w momencie nawrotu – Archiwalna tkanka guza z rozpoznania lub, najlepiej, w momencie nawrotu – Stan sprawności: ≥ 60% wg. Lansky'ego lub Karnofsky'ego i minimalna oczekiwana długość życia co najmniej 4 tygodnie. – Wcześniejsza terapia: Uczestnicy muszą mieć chorobę, która jest lokalnie zaawansowana, przerzutowa lub w przypadku której chirurgiczna resekcja może spowodować ciężką chorobę i którzy nie mają zadowalających możliwości leczenia guzów litych i pierwotnych guzów OUN z fuzją NTRK lub ROS1 – Ustąpienie wszystkich skutków toksycznych po wcześniejszych:	68	Entrektynib Dawkowanie entrektynibu zależne od postaci leku (do 600 mg raz na dobę u pacjentów w wieku <18 lat, w postaci kapsułek 300 mg / m2 lub podane z pokarmem dla pacjentów niezdolnych do polykania kapsułek w zalecanej dawce fazy 2 dla dzieci w wieku 550 mg / m2)	Analiza skuteczności pacjentów i NTRK: 16 ROS1: 0	Okolo 24 miesiące

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia	Liczebność	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
					<p>wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie ca kowite (OS) (okres ok. 6 mies.) - Czas trwania odpowiedzi wg. RECIST 1.1 (DOR) (okres ok. 6 mies.) - Czas do odpowiedzi wg. RECIST 1.1 (TTR) (okres ok. 6 mies.) - Wskaźnik korzyści klinicznej RECIST wg. 1.1 (CBR) (okres ok. 6 mies.) 		<p>chemioterapii, immunoterapii lub radioterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> - Odpowiednia funkcja narządu i neurologii - Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego w surowicy podczas badań przesiewowych i nie mogą karmić piersią ani planować zajścia w ciążę podczas udziału w badaniu. Wyrażenie zgody na abstynencję lub stosowanie złożonych metod antykoncepcji przed przystąpieniem do badania, przez cały czas trwania udziału w badaniu i przez kolejne 90 dni po zakończeniu leczenia ocenianym lekiem. - Dla uczestników płci męskiej z partnerką w wieku rozrodczym lub partnerką w ciąży: zgoda na abstynencję lub używanie prezerwatywy w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Otrzymywanie innej terapii eksperymentalnej - Stwierdzony wrodzony zespół długiego odstępu QT - Historia niedawnej (3 miesiące) objawowej zastoinowej niewydolności serca lub frakcji wyrzutowej ≤50% podczas badania przesiewowego - Stwierdzone aktywne infekcje - Rodzinna lub indywidualna historia wrodzonych wad kości, zmian metabolizmu kości lub osteopenii - Przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy (EIAED) w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki. - Wcześniejsze leczenie zatwierdzonymi lub badanymi inhibitorami TRK lub ROS1 - Znana nadwrażliwość na entrektynib lub na którąkolwiek 				

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia	Liczebność	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
							<p>inną substancję pomocniczą badanego produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci z NB z chorobą obejmującą tylko szpik kostny - Niepełne wyleczenie po ostrych skutkach jakiegokolwiek operacji przed rozpoczęciem leczenia. - Czynna choroba przewodu pokarmowego lub inne zespoły złego wchłaniania, które mogą mieć wpływ na wchłanianie leku. - Inne ciężkie ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu, podawaniem leku lub mogą zakłócać interpretację wyników badania. 				

Analiza skuteczności obejmuje dane pochodzące z trzech badań, wyniki dla populacji zostały zagregowane. Wszyscy pacjenci otrzymywali entrekty nib. Metodyka trzech badań rejestracyjnych z udziałem osób dorosłych była następująca:

- ALKA-372-001 i STARTRK-1: wielośrodkowe, jednoramienne badania fazy 1, typu otwartego, dotyczące przyjmowania doustnie entrekty nibu u dorosłych pacjentów z guzami litymi z fuzjami genów NTRK, ROS1 lub ALK.
- STARTRK-2: wielośrodkowe, jednoramienne, badanie koszykowe typu otwartego, II fazy, dotyczące przyjmowania doustnie entrekty nibu w dawce 600 mg u dorosłych pacjentów z guzami litymi z fuzjami genów NTRK, ROS1 lub ALK.

Liczebność populacji (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2):

Populacja pacjentów z guzami litymi NTRK: Pierwsza analiza danych: 54 pacjentów, rozszerzona analiza danych pacjentów z okresem obserwacji co najmniej 6 miesięcy: 74 pacjentów.

Analiza skuteczności w populacji dzieci i młodzieży opiera się na jednym badaniu:

- STARTRK-NG: badanie fazy I/II B, wielośrodkowe, jednoramienne, z otwartą próbą mające na celu ustalenie optymalnej dawki, a następnie rozszerzanie dawki (*dose expansion*), brak randomizacji, w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 22 lat z nawracającymi lub opornymi guzami litymi i pierwotnymi guzami OUN z lub bez NTRK, ROS1 lub ALK.

Liczebność populacji (STARTRK-NG): 16 pacjentów.

Punkty końcowe wybrane do analizy skuteczności (wg EPAR) na podstawie 3 analizowanych badań rejestracyjnych to:

ORR – odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR) wg RECIST 1.1 (ocena przez BICR). Potwierdzona odpowiedź była odpowiedzią, która utrzymywała się przy powtórnym obrazowaniu ≥ 4 tygodni po wstępnym udokumentowaniu odpowiedzi.

DOR – czas od daty pierwszej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do pierwszego udokumentowania radiologicznej progresji choroby lub daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Ocena została oparta na RECIST 1.1 (ocena przez BICR). DOR obliczono tylko dla osób, które odpowiedziały na leczenie.

BOR – najlepsza ogólna odpowiedź radiologiczna zarejestrowana w dowolnym momencie od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby, w oparciu o RECIST w 1.1. (ocena przez BICR). CR lub PR wymagały potwierdzenia nie wcześniej niż 4 tygodnie od pierwszej odpowiedzi. SD można było przypisać dopiero po spełnieniu przez pacjenta kryteriów SD przez co najmniej 5 tygodni (≥ 35 dni) po pierwszej dawce leczenia. W przeciwnym razie nie można było ocenić najlepszej odpowiedzi. BOR niemożliwa do oceny obejmowała również: brak dostępnych skanów po zakończeniu badania i brakujące podzbiory skanów we wszystkich punktach czasowych.

CBR – wskaźnik korzyści klinicznej to odsetek pacjentów, którzy spełniali jedno z poniższych kryteriów (ocenianych przez BICR wg RECIST v1.1): 1. Potwierdzone CR lub potwierdzone PR 2. SD przez co najmniej 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia entrekty nibem,

Czas do progresji w OUN – czas (miesiące) od podania pierwszej dawki entrekty nibu do pierwszego udokumentowania radiologicznej progresji choroby OUN lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Radiograficzną progresję choroby OUN zdefiniowano jako wystąpienie nowej zmiany w OUN lub progresję w jakiegokolwiek zmianie OUN według RECIST v1.1 (ocena przez BICR).

PFS – przeżycie wolne od progresji to czas (miesiące) od podania pierwszej dawki entrekty nibu do pierwszego udokumentowania radiologicznej progresji choroby według RECIST v1.1 według BICR lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

OS – przeżycie całkowite to czas (miesiące) od pierwszej dawki entrekty nibu do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

5.1.1. Opis komparatora

W badaniach rejestracyjnych (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2, STARKTRK-NG) nie zastosowano komparatora.

Ze względu na możliwość wyboru różnych schematów w leczeniu guzów litych NTRK – brak możliwości określenia jednego komparatora lub jako komparator można uznać BSC w wybranych nowotworach, w których leczenie entrekty nibem jest ostatnią linią leczenia (brak innych zadawalających opcji)²⁶.

W danych EPAR wskazano, że we wrześniu 2019 r. larotrekty nib będący inhibitorem NTRK, uzyskał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE w leczeniu dorosłych i dzieci z guzami litymi wykazującymi fuzję genów NTRK, z chorobą miejscowo zaawansowaną, z przerzutami lub którzy przeszli zabieg resekcji, ale który prawdopodobnie skutkuje poważną chorobowością, i którzy nie mają zadawalających opcji leczenia. Lek ten oceniany był w wybranych wskazaniach przez AOTMiT. Patrz 3.3.

Wyniki badania rejestracyjnego dla larotrekty nibu obejmującego 93 pacjentów z nowotworami z fuzją NTRK (3 badania jednoramienne) i 9 pacjentów z pierwotnymi guzami OUN wykazały: ORR= 72% (95% CI: 62, 81), w tym 16% pacjentów, uzyskało odpowiedź całkowitą. Mediany DOR nie oszacowano (zakres: 1,6+, 38,7+) z 88% pacjentów, u których DOR wynosił ponad 12 miesięcy.

5.1.2. Punkty końcowe

W analizowanych badaniach rejestracyjnych oceniono następujące punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (OS) – jako drugorzędowy punkt końcowy.
- Jakości życia:
 - zmiana jakości życia od pomiaru początkowego (pierwszej wizyty) oceniona za pomocą QLQ-C30 i QLQ-LC13 EORTC – jako drugorzędowy punkt końcowy.
- Przeżycia wolnego od progresji (PFS) – jako drugorzędowy punkt końcowy.
- Wyleczenia: brak.
- Pozostałe (zastępcze punkty końcowe):
 - Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) – jako, pierwszorzędowy punkt końcowy.
 - Długość odpowiedzi (DOR) – w protokole badania STARTRK-2 zdefiniowany jako drugorzędowy, w EPAR w ramach zbiorczej analizy założono, że jest to pierwszorzędowy punkt końcowy.
 - Wskaźnik klinicznej korzyści (CBR) – jako drugorzędowy punkt końcowy.

5.1.3. Ocena jakości badania

Jakość badań oceniono za pomocą skali NICE dla badań jednoramiennych²⁷. Zidentyfikowano niepewność przede wszystkim w zakresie wyników z pojedynczych badań – zarówno w analizie EPAR, jak i w dostępnych publikacjach wyniki z 3 badań przedstawione są łącznie, ponadto brak informacji o sposobie rekrutacji pacjentów. W analizie odnoszącej się do guzów litych NTRK przedstawiono wyniki w podziale na typy nowotworów tylko i wyłącznie w odniesieniu do dwóch punktów końcowych (prawdopodobną przyczyną była mała liczba pacjentów z niektórymi typami nowotworów np. po jednym pacjencie).

Trzy oceniane badania dot. populacji dorosłych otrzymały 6/8 punktów wg skali NICE, badanie dotyczące populacji pediatrycznej 5/8 punktów, dodatkowo jeden punkt mniej ze względu na brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy. Jednakże trzeba podkreślić, że badania STARTRK-2 i STARTRK-NG są badaniami w toku.

²⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/resources/entrectinib-for-treating-ntk-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609138188997> [dostęp 16.02.2021]

²⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> [dostęp 18.01.2021]

5.1.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badania jednoramienne, bez komparatora.
- Nieliczna populacja uwzględniona do oceny skuteczności pochodząca z 3 badań.
- Niektóre kryteria włączenia do badania klinicznego różniły się pomiędzy badaniami (np. w badaniu STARTRK-1 dozwolone było włączenie pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali terapię przeciwnowotworową, w tym kryzotylinb, cerytynib lub inne leki w fazie badań. Natomiast w badaniu STARTRK-2 również włączano pacjentów, u których uprzednio stosowano terapię przeciwnowotworową, ale z wyłączeniem zatwierdzonych lub badanych inhibitorów TRK, ROS1 lub ALK. Ponadto w badaniu ALKA-372-001 oczekiwania długość życia musiała wynosić minimum 3 mies., w badaniu STARTRK-1, a w STARTRK-2 co najmniej 4 tygodnie).
- Populacja niejednorodna – pacjenci włączeni do badań z różnymi typami nowotworów litych z fuzją genu NTRK. W przypadku niektórych nowotworów tylko po jednym włączonym pacjencie (rak jajnika, endometrium, rak dróg żółciowych).
- Wskazanie dla entrektynibu jest szersze (guzy lite z NTRK) niż przedstawione dowody naukowe (w badaniach analizowano tylko wybrane nowotwory).
- Czas obserwacji łączny dla 3 badań był krótki.
- Niewystarczające dane dla populacji pediatrycznej pochodzące jedynie z badania fazy 1/1b, ponadto przeprowadzono ekstrapolacje dla populacji pediatrycznej w oparciu o dane pochodzące od pacjentów dorosłych.

5.1.5. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Zgodność protokołu badania z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym.

- Kryteria włączenia do badań obejmowały pacjentów z potwierdzonymi histologicznie lub cytologicznie, miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi z mutacjami NTRK lub ALK lub ROS1. Populacja we wskazaniu obejmuje dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją ROS1 oraz pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi NTRK 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.

Dane analizowano w różnych punktach czasowych w populacji z guzami litymi NTRK u których okres obserwacji wynosił powyżej 6 miesięcy lub powyżej 12 miesięcy.

- I punkt odcięcia rekrutacji i kliniczny punkt odcięcia: 30.11.2017 i 31.05.2018; mediana czasu obserwacji: 12.9 mies. (95% CI: 0,6; 24,7); N=54 pacjentów
- II punkt odcięcia rekrutacji i kliniczny punkt odcięcia: 30.04.2018 i 31.10.2018; mediana czasu obserwacji: 14.2 mies. (95% CI: 0,1-29,7); N=74 pacjentów

5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badania uwzględnione we wniosku rejestracyjnym były badaniami jednoramiennymi, bez grupy kontrolnej, I lub II fazy, typu otwartego, wieloośrodkowymi. Do analiz włączono wyniki pacjentów z 3 badań, które zostały zagregowane (analizy wykonane bez wykorzystania metaanalizy). Kryteria włączenia do badań były w większości punktów podobne, jednakże nieidentyczne. Populacja włączona do badania była szersza niż populacja objęta wskazaniem.

Badanie dotyczące populacji pediatrycznej (STARTRK-NG) jest badaniem fazy I/IIb, wieloośrodkowym, jednoramiennym bez grupy kontrolnej, mającym na celu ustalenie optymalnej dawki, a następnie rozszerzanie dawki (*dose expansion*); brak randomizacji, brak zaślepienia, w populacji dzieci i młodzieży w wieku 2-22 lata z nawracającymi lub opornymi guzami litymi i pierwotnymi guzami OUN z lub bez NTRK, ROS1 lub ALK.

Badanie STARTRK-1 zostało zakończone 2.06.2020.

Badanie STARTRK-2 jest badaniem w toku. Data, w której ostatni uczestnik badania klinicznego zostanie przebadany lub otrzyma interwencję w celu zebrania końcowych danych dla głównych punktów końcowych to 1.12.2022. Natomiast data zebrania końcowych danych dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych to 2.12.2024.

Badanie STARTRK-NG jest badaniem w toku. Data, w której ostatni uczestnik badania klinicznego zostanie przebadany lub otrzyma interwencję w celu zebrania końcowych danych dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych to 30.08.2029.

6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

W ChPL przedstawiono zintegrowaną analizę skuteczności opartą na wynikach 3 badań:

- RXDX-101-02 (STARTRK-2)
- ALKA-372-001 (ALKA)
- RXDX-101-01 (STARTRK-1)

Wszyscy pacjenci włączeni do analizy z guzem litym fuzją genów NTRK, leczeni byli co najmniej jedną dawką entrektynibu. Wszyscy pacjenci mieli mierzalną chorobę na początku badania i byli obserwowani co najmniej 6 miesięcy. Pacjenci z pierwotnymi guzami OUN byli oceniani osobno z wykorzystaniem kryteriów oceny odpowiedzi w neuroonkologii (ang. *Response Assessment in NeuroOncology*, RANO). Wyniki dla populacji pediatrycznej również przedstawiono odrębnie. Podczas procedury, zgodnie z prośbą CHMP, dostarczono dane dotyczące dodatkowych pacjentów i zaktualizowane analizy.

Analiza skuteczności do 31.05.2018 r. objęła 54 pacjentów – spośród 61 pacjentów z NTRK kwalifikujących się do analizy skuteczności, jednakże 6 pacjentów miało pierwotne guzy OUN, 1 nie miał mierzalnej choroby, a u 1 pacjenta pediatrycznego okres obserwacji wynosił 6 mies. Dla tej populacji pierwsze wyniki skuteczności zaprezentowano poniżej na wykresach i w tabeli.

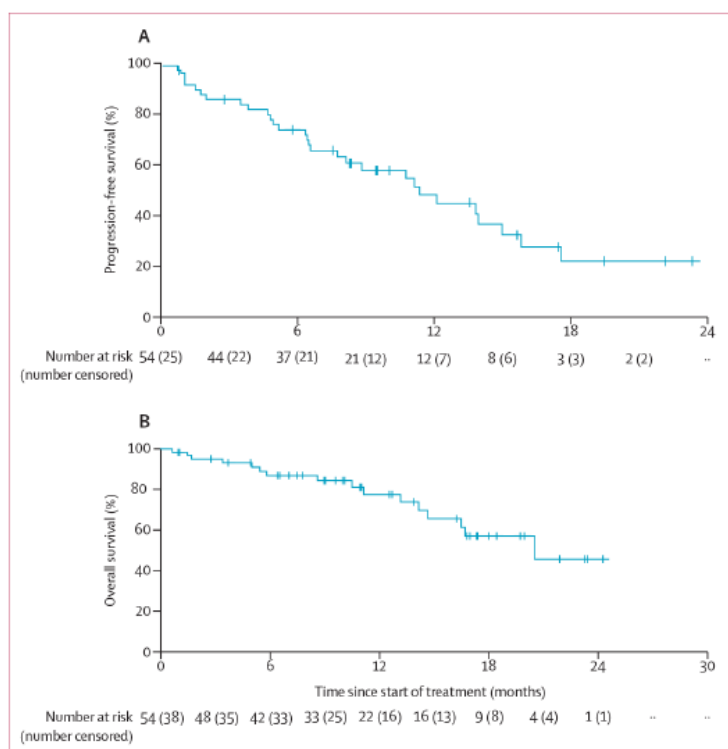


Figure 2: Time to event analyses

(A) Progression-free survival and (B) overall survival in patients with *NTRK* fusion-positive solid tumours in the efficacy-evaluable population (n=54). All assessments shown are based on blinded independent central review.

Źródło: Doebele, R. C., Drilon, A., Paz-Ares, L., Siena, S., Shaw, A. T., Farago, A. F., Blakely, C. M., Seto, T., Cho, B. C., Tosi, D., Besse, B., Chawla, S. P., Bazhenova, L., Krauss, J. C., Chae, Y. K., Barve, M., Garrido-Laguna, I., Liu, S. V., Conkling, P., John, T., ... trial investigators (2020). Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet. Oncology*, 21(2), 271–282.

Zaktualizowany zbiór danych obejmował 74 dorosłych pacjentów z okresem obserwacji ≥ 6 miesięcy. Spośród 74 pacjentów 35 (47,3%) pacjentów stanowili mężczyźni, 72 (97,3%) pacjentów miało przerzuty. Mediana wieku pacjentów wynosiła 57,0 lat (21-83).

Stan sprawności wg. ESOG:

- „1” – 34 (45,9%)
- „0” – 30 (40,5%),
- „2” – 10 (13,5%).

Typ fuzji NTRK:

- NTRK1: 30 (40,5%);
- NTRK2: 2 (2,7%);
- NTRK3: 42 (56,8%).

Liczba wcześniejszych systemowych terapii:

- 0: 20 (27,0%);
- 1> 21 (28,4%);
- 3: 20 (27,0%);
- 4: 6 (8,1%),
- >4: 4 (5,4%).

Wcześniejsze terapie:

- leczenie chirurgiczne: 61 (82,4%),
- radioterapia: 47 (63,5%),
- leczenie systemowe: 64 (86,5%).

Do badań włączono pacjentów z następującymi guzami:

- Rak piersi 6 (8,1%)
- Rak dróg żółciowych 1 (1,4%)
- Rak jelita grubego 7 (9,5%)
- Inne nowotwory żołądkowo-jelitowe 1 (1,4%)
- Ginekologiczne 2 (2,7%)
- Nerwiak zarodkowy: neuroblastoma 1 (1,4%)
- Nowotwory neuroendokrynne 4 (5,4%)
- NDRP 13 (17,6%)
- Rak trzustki 3 (4,1%)
- Rak wydzielniczy analogu sutka (MASC) 13 (17,6%)
- Mięsak 16 (21,6%)
- Rak tarczycy 7 (9,5%)

Mediana czasu od diagnozy wynosiła 21.0 (2.1-433.1)

Całkowita mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,2 miesiąca od momentu otrzymania pierwszej dawki.

Tabela 13. Wyniki skuteczności zagregowane z 3 badań (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2) w populacji guzów litych z fuzją NTRK w dwóch punktach odcięcia

Punkt końcowy	Entrektyrib N=54 ¹		Entrektyrib N=74 ²	
	Liczba zdarzeń (%)	Mediana czasu (95% CI)	Liczba zdarzeń (%)	Mediana czasu (95% CI)
Długość obserwacji w mies. mediana (95% CI)	12,9 (0,6-24,7)		14,2 (0,1-29,7)	
Pierwszorządowe punkty końcowe				
Odpowiedź obiektywna (ORR)	31 (57,4%) (43,2, 70,8)	-	47 (63,5%) (51,5; 74,4)	-
Odpowiedź całkowita	4 (7,4%)	-	5 (6,8%)	-
Odpowiedź częściowa	27 (50,0%)	-	42 (5,8%)	-
Choroba stabilna	9 (16,7%)	-	9 (12,2%)	-
Progresja choroby	4 (7,4%)	-	6 (8,1%)	-
Długość odpowiedzi (odsetek pacjentów ze zdarzeniem/mediana czasu) (DOR)	16 (51,6%)	10,4 mies. (7,1; NE)	21 (44,7%)	12,9 mies. (9,3; NE)
Drugorzędowe punkty końcowe				
Korzyść kliniczna	64,8% (50,62; 77,32)	-	67,6% (55,7; 78,0)	-
Przeżycie wolne od progresji (odsetek pacjentów ze zdarzeniem/mediana czasu) (PFS)	29 (53,7%)	11,2 mies. (8,0; 14,9)	41 (55,4%)	11,2 mies. (8,0; 15,7)
Czas do progresji w OUN (mediana)	17 (31,5%)	17,0 mies. (14,3; NE)	27 (36,5%)	16,8 mies. (14,3; NE)
Przeżycie całkowite (odsetek pacjentów ze zdarzeniem/mediana czasu) (OS)	16 (29,6%)	20,9 mies. (14,9; NE)	24 (32,4%)	23,9 mies. (16,0; NE)
Punkty końcowe odnoszące się do subpopulacji z przerzutami do OUN przed przystąpieniem do badania N=16				
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (IC-ORR) ²	ND	ND	7 (50,0%) (24,7; 75,4)	-
Czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (odsetek pacjentów ze zdarzeniem/mediana czasu) (IC-DOR) ³	ND	ND	4/8 (50%)	8 mies. (6,7; NE)
Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (odsetek pacjentów ze zdarzeniem/mediana czasu) (IC-PFS) ⁴	ND	ND	10 (62,5%)	8,9 mies. (5,9; 14,3)

NE – nie oszacowano

¹ Data odcięcia rekrutacji 30.04.2018 i kliniczna data odcięcia 31.10.2018

² Pacjenci dla których dostępny był co najmniej 12 mies. okres obserwacji. Data odcięcia rekrutacji 30.11.2017 i kliniczna data odcięcia 31.05.2018.

³ Pacjenci dla których dostępny był co najmniej 6 mies. okres obserwacji. Data odcięcia rekrutacji 30.04.2018 i kliniczna data odcięcia 31.10.2018.

⁴ Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR lub PR w zmianie (ach) OUN według RECIST 1.1 wg BICR (osoby z odpowiedzią wewnątrzczaszkową). Potwierdzona odpowiedź utrzymywała się w powtórnych obrazowaniu ≥ 4 tygodni po wstępnym udokumentowaniu odpowiedzi.

⁵ Czas od daty pierwszej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej do pierwszej dokumentacji radiologicznej progresji choroby OUN (wg RECIST 1.1 wg BICR) lub data zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej

⁶ Czas od podania pierwszej dawki entrektyribu do pierwszej udokumentowanej radiologicznie progresji choroby OUN (tj. nowej zmiany w OUN lub progresji zmian OUN według RECIST 1.1 wg BICR) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z 3 badań (N=74) u dorosłych pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu NTRK według rodzaju guza dla punktów końcowych: odsetek odpowiedzi obiektywnych i czas trwania odpowiedzi. Ze względu na bardzo małą liczbę pacjentów z określonymi typami nowotworów (np. tylko jeden pacjent z danym typem guza) wyciąganie wniosków o skuteczności w poszczególnych nowotworach jest ograniczone.

Typ guza	Liczba pacjentów (N=74)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Zakres (miesiące)
Mięsak	16	9 (56,3)	(29,9, 80,3)	2,8, 15,1
Niedrobnokomórkowy rak płuca	13	9 (69,2)	(38,6, 90,9)	1,4*, 25,9*
Rak ślinianek (MASC)	13	12 (92,3)	(64,0, 99,8)	2,8, 22,1*
Rak piersi (wydzielniczy)	4	4 (100)	(39,8, 100)	5,5, 20,2*
Rak piersi (niewydzielniczy)	2	NE, PR	N.d.	4,2
Rak tarczycy	7	3 (42,9)	(9,9, 81,6)	5,6, 10,9*
Rak jelita grubego	7	2 (28,6)	(3,7, 71)	7,9*, 15,2
Rak neuroendokrynny	4	2 (50,0)	(6,8, 93,2)	1,9*, 9,2*
Rak trzustki	3	2 (66,7%)	(9,4, 99,2)	7,1, 12,9
Rak jajnika	1	Bez CR/PD	N.d.	26,0*
Rak błony śluzowej macicy	1	PR	N.d.	26,0*
Rak dróg żółciowych	1	PR	N.d.	9,3
Nowotwór układu pokarmowego (inny)	1	PR	N.d.	5,6*
Neuroblastoma	1	NE	N.d.	N.d.

* cenzurowane
ORR: wskaźnik obiektywnych odpowiedzi; DOR: czas trwania odpowiedzi; MASC: nowotwór złośliwy gruczołów ślinowych, biologicznie i morfologicznie odpowiadający wydzielniczemu rakowi piersi (ang. mammary analogue secretory carcinoma); N.d.: nie dotyczy z powodu małej liczby lub braku odpowiedzi; CR: odpowiedź całkowita (ang. complete response); PR: odpowiedź częściowa (ang. partial response); PD: progresja choroby (ang. progressive disease); NE: niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable)

Źródło: ChPL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_pl.pdf

Analiza przeżycia (OS)

Mediana OS wyniosła 20,9 miesiąca (95% CI: 14,9; NE), 16 (29,6%) pacjentów zmarło w okresie klinicznego odcięcia danych (31.05 2018, N=54).

W zaktualizowanej analizie (31.10. 2018 r., N=74) mediana OS wyniosła 23,9 miesiąca (95% CI: 16,8, NE), 24 (32,4%) zmarło. 12/54 pacjentów otrzymało terapię po progresji lekami ogólnoustrojowymi innymi niż entretynib. **Z uwagi na fakt, że badanie było bez grupy kontrolnej (jednoramienne) tym samym wnioskowanie w oparciu o wyniki analizy przeżycia obarczone są bardzo dużą niepewnością.**

Pacjenci pediatryczni: 7 pacjentów z fuzją NTRK włączonych do analizy (kliniczny punkt odcięcia danych: 31.10.2018), 6 ocenionych pod kątem skuteczności: 1 SR, 4 PR, 1 PR (jeszcze nie potwierdzona) w badaniu STARTRK-NG. Pierwotny guz OUN: 8 pacjentów, 1/8 (12,8%) odpowiedziało wg kryteriów RANO. **Na podstawie wyników badania STARTRK-NG brak dowodów na przedłużenie życia.**

Analiza jakości życia

Jakość życia oceniano tylko w badaniu STARTRK-2 (n=51) a wyników oceny i nie włączono do zintegrowanej analizy skuteczności. Wyjściowo pacjenci zgłaszali umiarkowane do wysokich wyników w zakresie funkcjonowania QLQ-C30. Wyniki dla skal QLQ-C30, QLQ-LC13 i QLQ-CR29 były wysokie na początku badania (odpowiednio 94,1%, 100% i 100%), i utrzymywały się na poziomie $\geq 80\%$ podczas większości wizyt kontrolnych. Podczas otrzymywania entretynibu pacjenci wykazywali tendencję do utrzymywania się lub poprawy wysokiego wyjściowego HRQoL (średnie zmiany w zakresie od -4,17 do 9,72 w GHS). W przypadku skal funkcjonalnych (np. funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról) pacjenci nadal zgłaszali wyniki od umiarkowanych do wysokich podczas większości wizyt kontrolnych, z tendencją do poprawy klinicznej, z wyjątkiem funkcjonowania poznawczego, które, utrzymując ogólnie wysoką wartość wyjściową, wykazywało tendencję do pogorszenia w czasie powyżej progu 10 punktów (najgorszy średni wynik zmiany wynoszący -11,11 w cyklu 20. Dzień 1).

Wpływ na przeżycie bez progresji (PFS)

Mediana przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z guzami litymi NTRK w klinicznym punkcie odcięcia 31.10. 2018 (z okresem obserwacji co najmniej 6 mies., N=74) wyniosła 11,2 mies. (8,0, 15,7); liczba pacjentów, ze zdarzeniem: 41/74 (55,4%).

W podgrupie pacjentów z chorobą w OUN (N=16) obecna w chwili włączenia do badania PFS był krótszy i wyniósł 8,9 mies. (95%CI: 5,9, 14,3).

Populacja pediatryczna

W badaniu fazy 1/1b STARTRT-NG głównym celem było ustalenie MTD i RP2D u pacjentów pediatrycznych. Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniono również bezpieczeństwo oraz skuteczność kliniczną ORR, DOR, TTR, CBR, PFS u pacjentów włączonych do fazy I ekspansji dawki a także oceny skuteczności wewnątrzczaszkowej (śródczaszkowy ORR, DOR, TTR i PFS). W części dotyczącej zwiększania dawki, poziom dawki 550 mg / m² został zadeklarowany jako MTD i wybrany jako rekomendowana dawka do drugiej fazy (RP2D).

Do 31 października 2018 r. do badania STARTRK-NG włączono 29 pacjentów pediatrycznych, w tym 7 z fuzją genów NTRK w wieku od 4 miesięcy do 9 lat. Pacjenci chorzy byli na następujące nowotwory: 4 pierwotne OUN, 2 włókniakomięsaki dziecięce i czerniak przerzutowy, głównie z fuzją genu NTRK3. Spośród tych 7 pacjentów pediatrycznych 6 można było ocenić pod względem skuteczności (u jednego pacjenta był zbyt krótki okres obserwacji), wszyscy osiągnęli obiektywną odpowiedź ocenioną przez zaślepiony podmiot centralny (2 CR i 4 PR), z DOR w zakresie od 1,8 do 9,3 miesiąca. Dwoje dodatkowych dzieci z guzem litym z dodatnim wynikiem fuzji NTRK otrzymało entrektyninib w ramach programu „*compassionate use*”, 6-letni chłopiec z gwiaździakiem o wysokim stopniu złośliwości i 1,5-letni z włókniakomięsakiem niemowlęcym, obaj uzyskali PR. Chociaż dostępne wyniki skuteczności u pacjentów pediatrycznych wydają się obiecujące, uzyskano je w bardzo niejednorodnej i małej populacji, dlatego należy je interpretować z ostrożnością i trudno jest wyciągnąć wnioski.

Ostateczne wskazanie, które uznano za dopuszczalne, obejmuje pacjentów w wieku od 12 do 18 lat. Brak danych dotyczących skuteczności entrektyninibu w guzach litych NTRK w tej grupie wiekowej. Jednak dokonano ekstrapolacji danych z trzech jednoramiennych, otwartych badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu NTRK (ALKA, STARTRK-1 i STARTRK-2), oraz danych dotyczących skuteczności i farmakokinetyki u dzieci i młodzieży włączonych do badania STARTRK-NG. W najlepszej odpowiedzi ogólnej według oceny BICR u 5 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży (wszyscy pacjenci mieli mniej niż 12 lat i ponad 6 miesięcy obserwacji kontrolnej; 3 pacjentów miało guzy lite i 2 pacjentów pierwotne nowotwory OUN) wykazano 2 odpowiedzi całkowite (glejak epiteloidalny i włókniakomięsak niemowląt) i 3 odpowiedzi częściowe (glejak o wysokiej złośliwości, włókniakomięsak niemowląt i czerniak w stadium przerzutowym). W momencie odcięcia danych u 4 z 5 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży utrzymywała się odpowiedź. Symulacje farmakokinetyczne przeprowadzone dla młodzieży o powierzchni ciała od 1,1 do 1,5 m² wykazały, że ekspozycja mieści się w zakresie uzyskanym u dorosłych. Uznano, że aktywność entrektyninibu u młodzieży została ustalona na podstawie ekstrapolacji danych uzyskanych od dorosłych pacjentów z guzami litymi z dodatnim wynikiem fuzji NTRK.

PODSUMOWANIE

Przeżycie całkowite

Mediana OS w pierwszym klinicznym punkcie odcięcia (31.05.2018 r.; okres obserwacji przeżycia 12,9 mies. (0,6-24,7) wyniosła 20,9 miesiąca (95% CI: 14,9; NE), 16 (29,6%) pacjentów zmarło w pierwszym okresie klinicznego odcięcia danych. W zaktualizowanej analizie (31.10.2018 r.; okres obserwacji przeżycia 14,2 mies. (0,1-29,7) - mediana) mediana OS wyniosła 23,9 miesiąca (95% CI: 16,8; NE). **Jednakże badanie było jednoramienne, brak w badaniu komparatora tym samym wnioskowanie w oparciu o wyniki analizy przeżycia obarczone są bardzo dużą niepewnością.**

Jakość życia

Wyników dot. jakości życia nie włączono do zintegrowanej analizy skuteczności. Podczas otrzymywania entrektyninibu pacjenci wykazywali tendencję do utrzymania lub poprawy wysokiej jakości życia związanej ze zdrowiem na początku badania (średnie zmiany w zakresie od -4,17 do 9,72 w GHS). Wyraźne pogorszenie funkcjonowania poznawczego w pierwszych cyklach budzi obawy ze względu na zaburzenia poznawcze zgłaszane po przyjmowaniu entrektyninibu (najgorszy średni wynik zmiany wynoszący 11,11 w cyklu 20. Dzień 1).

Przeżycie wolne od progresji

Szacunkowa mediana PFS (Kapłana Meiera) w pierwszym klinicznym punkcie odcięcia (31.05.2018) wyniosła 11,2 miesiąca (95% CI: 8,0; 14,9) przy liczbie pacjentów ze zdarzeniami 29/54 (53,7%). W zaktualizowanej analizie (31.10.2018 r.) szacunkowa mediana PFS była podobna i wynosiła 11,2 mies. (8,0; 15,7) przy liczbie pacjentów ze zdarzeniami 41/74 (55,4%). **W analizowanym przypadku można przyjąć założenie, że PFS jest estymatorem braku pogorszenia się jakości życia.**

Populacja pediatryczna guzy lite NTRK

Brak danych dotyczących skuteczności entrektyninibu w guzach litych NTRK w populacji pacjentów 12-18 lat w analizowanym badaniu rejestracyjnym STARTRK-NG.

Dane podstawowe:

Parametr	Entrektylib N=54 ¹	Entrektylib N=74 ²
<i>Mediana czasu obserwacji, miesiące (95% CI)</i>	12,9 (0,6-24,7)	14,2 (0,1-29,7)
Mediana czasu przeżycia całkowitego, miesiące (95% CI)	20,9 mies. (14,9; NE)	23,9 mies. (16,0; NE)
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, miesiące (95% CI)	11,2 (8,0-14,9)	11,2 (8,0-15,7)

¹ okres obserwacji pacjentów co najmniej 12 mies.

² okres obserwacji pacjentów co najmniej 6 mies.

Tabela 14. Podsumowanie wyników analizy skuteczności

Badanie	Populacja	Wielkość populacji w ramieniu interwencji	Punkt kliniczny	Punkt czasowy*	Parametr	Wartość punktowa	Dolna granica CI	Górna granica CI	p lub nie oceniono
ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK- 2'	Populacja ogólna guzy lite NTRK	74	Odpowiedź obiektywna (ORR)	14,2 mies.	odsetek	63.5%	51,5	74,4	nie oceniono
	Populacja ogólna guzy lite NTRK	74	Długość odpowiedzi w mies. (DOR)	14,2 mies.	mediana	12,9	9,3	NE	nie oceniono
	Populacja ogólna guzy lite NTRK	74	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	14,2 mies.	mediana	11,2	8,0	15,7	nie oceniono
	Populacja ogólna guzy lite NTRK	74	Czas do progresji w OUN	14,2 mies.	mediana	16.8	14,3	NE	nie oceniono
	Populacja ogólna guzy lite NTRK	74	Przeżycie całkowite OS	14,2 mies.	mediana	23.9	16,0	NE	nie oceniono
	Populacja z przerzutami do OUN (wyjściowo) guzy lite NTRK	16	Odpowiedź obiektywna wewnątrzczaszkowa (IC-ORR)	14,2 mies.	odsetek	50,0%	24,7	75,4	nie oceniono
	Populacja z przerzutami do OUN (wyjściowo) guzy lite NTRK	16	Czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (IC-DOR)	14,2 mies.	mediana	50,0%	6,7	NE	nie oceniono
	Populacja z przerzutami do OUN (wyjściowo) guzy lite NTRK	16	Przeżycie wolne od progresji (IC-PFS)	14,2 mies.	mediana	62.5%)	5,9	14,3	nie oceniono

*mediana okresu obserwacji przeżycia u pacjentów

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Dane dotyczące bezpieczeństwa klinicznego pochodzą głównie z trzech trwających badań wśród dorosłych ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2 oraz jednego badania pediatrycznego STARTRK-NG u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych. Dane dotyczące bezpieczeństwa z wyżej wymienionych badań zostały zebrane i przeanalizowane zbiorczo w dokumentach rejestracyjnych.

Pierwsza zbiorcza analiza została przeprowadzona w punkcie odcięcia klinicznego w dniu 31 maja 2018 r. i obejmowała 355 pacjentów. Kolejna zaktualizowana objęła 504 pacjentów z punktem odcięcia na dzień 31 października 2018 r. Subpopulacja pacjentów dorosłych z guzami litymi z fuzją NTRK liczyła 78 pacjentów.

Długość leczenia była zróżnicowana z medianą wynoszącą 5,5 mies. w populacji wszystkich pacjentów, i nieco dłuższą w subpopulacji dorosłych z guzami litymi z fuzją NTRK (7,9 mies.). Mediana pominiętych dawek wynosiła 1. Mediana intensywności przyjmowanej dawki ogółem wśród 355 pacjentów wynosiła 96,9%, a w podgrupie dorosłych pacjentów z guzami litymi z fuzją NTRK 94,1%

Tabela 15. Charakterystyka bezpieczeństwa pacjentów przyjmujących entrektynyb (N=355)

Parametr	Dorośli z guzami z fuzją NTRK (N=68)	Dorośli z NDRP ROS1 (N=133)	Dorośli z innymi zmianami (N=137)	Populacja pediatryczna (N=17)	Ogółem (N=355)
Długość leczenia (mediana w mies.)	7,9 (0,1;24,7)	8,3 (0,1;42,1)	2,0 (0,0;37,0)	1,9 (0,2;12,7)	5,5 (0,0;42,1)
Liczba cykli (mediana)	9,5 (1,0;49,0)	10,0 (1,0;92,0)	3,0 (1,0;70,0)	4,0 (1,0;16,0)	7,0 (1,0;92,0)
Liczba pominiętych dawek (mediana)	1,0 (0,0;34,0)	1,0 (0,0;24,0)	0,0 (,0,0;17,0)	2,0 (0,0;37,0)	1,0 (0,0;37,0)
Intensywność dawki (mediana, w %)	94,1 (40,5;105,3)	96,5 (29,8;133,3)	98,6 (12,6;388,3)	96,3 (32,6;115,1)	96,9 (12,6;388,3)

Źródło: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-entrectin-b-201211.pdf> [15.01.2021]

99,4% z 355 pacjentów doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego podczas leczenia. Większość zdarzeń niepożądanych wymagało przerwania dawkowania (45,9% pacjentów) lub zmniejszenia dawki (28,2%). W podgrupie pacjentów dorosłych z guzami litymi z fuzją NTRK 9 (13,2%) pacjentów dyskontynuowało leczenie z powodu wystąpienia AE, u 38 (55,9%) wystąpiły AE wymagające przerwania dawkowania leku, a u 28 (41,2%) konieczne było zmniejszenie dawki.

Tabela 16. Działania niepożądane w populacji ogólnej i subpopulacjach pochodzące z 3 badań rejestracyjnych

Punkt końcowy	Populacja ogólna N=355	Populacja dorośli NTRK N=68	Populacja dorośli NDRP ROS1 N=134	Populacja dorośli ogółem (NTRK, ROS1, pozostała) N=339	Populacja pediatryczna N=16	Populacja ogólna N=504	Populacja dorośli NTRK N=78	Populacja dorośli NDRP ROS1 N=134	Populacja dorośli ogółem (NTRK, ROS1, pozostała) N=137	Populacja pediatryczna N=16
Dyskontynuacja leczenia z powodu AE	30 (8,5%)	9 (13,2%)	12 (9%)	29 (8,6%)	1 (6,3%)	46 (9,1%)	bd.	bd.	bd.	bd.
AE prowadzące do przerwania dawkowania	163 (45,9%)	38 (55,9%)	60 (44,8%)	157 (46,3%)	6 (37,5%)	231 (45,8%)	bd.	bd.	bd.	bd.
AE prowadzące do zmniejszenia dawki	100 (28,2%)	28 (41,2%)	46 (34,3%)	96 (28,3%)	4 (25%)	131 (26,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.
SAE	137 (38,6%)	32 (47,1%)	50 (37,3%)	135 (39,8%)	2 (12,5%)	201 (39,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.
SAE związane z leczeniem	30 (8,5%)	7 (10,3%)	15 (11,2%)	29 (8,6%)	1 (6,3%)	49 (9,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.

AE 3 -5 stopnia	217 (61,1%)	50 (73,5%)	82 (61,2%)	209 (61,7%)	8 (50%)	309 (61,1%)	bd.	bd.	bd.	bd.
AE st. 5	20 (5,6%)	6 (8,8%)	9 (6,7%)	20 (5,9%)	0	45 (8,9%)	bd.	bd.	bd.	2 (12,5%)
Zgon związany z leczeniem	0	0	0	0	0	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

W analizowanej populacji 355 pacjentów najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: zmęczenie, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęki, zawroty głowy, biegunka, nudności, zaburzenia czucia, duszność, niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, ból, zaburzenia poznawcze, wymioty, kaszel i gorączka. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były zakażenia płuc (5,2%), duszność (4,6%), zaburzenia funkcji poznawczych (3,8%) i wysięk opłucnowy (2,4%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego wystąpiło u 4,4% pacjentów.

Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. występujące częściej (o co najmniej 5% zwiększona częstość) u dzieci w porównaniu z dorosłymi to neutropenia (20,7% vs 3,4%), zwiększenie masy ciała (13,8% vs 6,9%), ból głowy (6,9% vs 0,6%) i złamania kości (10,3% vs 1,9%)

Zgony

Ogółem zmarły 123 osoby (24,4%) w ogólnej analizie oceny bezpieczeństwa, a u w większości przypadków (~70%) zgłoszoną przyczyną zgonu była progresja choroby. Zbiorczy przegląd wszystkich zdarzeń niepożądanych stopnia 5., zarówno u pacjentów pediatrycznych, jak i dorosłych, został przeprowadzony z datą odcięcia danych 1 marca 2020 r. W sumie zgłoszono 45 zgonów: 30 zdarzeń z badań klinicznych, 14 zdarzeń z badań nieinterwencyjnych/ programów i 1 zdarzenie z raportu spontanicznego. Zgłoszono 43 zdarzenia niepożądane zakończone zgonem u dorosłych pacjentów i 2 zdarzenia niepożądane zakończone zgonem u dzieci leczonych entretynibem (oba z nieinterwencyjnych badań / programów).

W subpopulacji pacjentów dorosłych z guzami litymi z fuzją NTRK wystąpiło 6 (8,8%) zgonów (AE 5 st.).

Populacja pediatryczna

Przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla zintegrowanej populacji dzieci i młodzieży złożonej z 32 pacjentów w wieku <18 lat włączonych do 1 maja 2019 r. do badań STARTRK-NG (30 pacjentów) i STARTRK-2 (2 pacjentów). Analizy oparto na danych dotyczących bezpieczeństwa zebranych do klinicznej daty odcięcia 1 listopada 2019 r. (9 pacjentów z fuzją NTRK 1/2/3, 5 z ROS1, 3 z ALK, 15 bez zidentyfikowanych powyższych fuzji). W zaktualizowanej analizie bezpieczeństwa (pkt. odcięcia 1 listopada 2019 r.) 32 (100%) pacjentów doświadczyło AE, SAE 14 (43,8%), AE ≥ 3 . stopnia 21 (65,5%). AE prowadzące do dyskontynuacji wystąpiły u 3 pacjentów (9,4%) i były to: jedna nieciężka duszność 3. stopnia i jeden ciężki obrzęk płuc 4. stopnia. Jeden pacjent wycofał się z leczenia entretynibem z powodu ciężkiego zapalenia trzustki stopnia 4. To zdarzenie związane z zapaleniem trzustki zostało uznane przez badacza za związane z entretynibem i nie ustąpiło.

AE prowadzące do redukcji dawki wystąpiły u 11 (34,4%) i były spowodowane wzrostem masy ciała (4 pacjentów) i wzrostem kreatyniny we krwi (2 pacjentów) i były jedynymi AE, które doprowadziły do zmniejszenia dawki u więcej niż jednego pacjenta. W 13 z 16 przypadków, w których dawka entretynibu została zmniejszona z powodu zdarzenia niepożądanego, zdarzenie to ustąpiło. AE (łącznie 133 zdarzenia) prowadzące do przerwania dawkowania wystąpiły u 15 (46,9%) pacjentów. W populacji pediatrycznej nie wystąpiły AE skutkujące zgonem.

Stwierdzono niską liczbę nastolatków w grupie wiekowej 12–18 lat z guzami z fuzjami genów NTRK 1/2/3. Od rozpoczęcia części ekspansji dawki STARTRK-NG w grudniu 2017 r. i do chwili składania wniosku przez wnioskodawcę do EMA spośród 14 pacjentów pediatrycznych rekrutowanych z fuzją genów NTRK był tylko jeden pacjent w wieku ≥ 12 lat.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI) nie zostały predefiniowane w protokole badania.

- Toksyczność neurologiczna: zaburzenia smaku (42,3%), zawroty głowy (36,1%), parestezje (19,8%) ból głowy (17,5%), ból mięśni (12,3%)
- Podwyższona kreatynina i inne AE nerkowe (40,5%)
- Hematologiczne AE (37,1%)
- Zaburzenia oka (26%)

- Zwiększenie masy ciała (26,4%)
- Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby i zaburzenia czynności wątroby (22,6%)
- Zastoinowa niewydolność serca (3,2%)
- Zapalenie płuc (2%)
- Wydłużenie odstępu QT w EKG (2%)

PODSUMOWANIE

Dane pochodzące z badań bez grupy kontrolnej uwzględnione w zbiorczej analizie nie są wystarczające do wyraźnego rozróżnienia oznak/objawów leżących u podstaw nowotworów złośliwych i zdarzeń niepożądanych związanych z entrekty nibem. Mediana okresu obserwacji dla przyjmowania entrekty nibu była ograniczona (5,5 miesiąca – 7 cykli), jednak niektórzy pacjenci otrzymywali entrekty nibu do 42 miesięcy, a w subpopulacji pacjentów maksymalnie 24,7 mies. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia jest uznawane za akceptowalne, przy medianie intensywności dawki sięgającej 96,9% ogółem a w subpopulacji pacjentów z guzami litymi z fuzją NTRK 94,1% i niskiej medianie liczby pominiętych dawek (n = 1).

Prawie wszyscy badani (99%) w zintegrowanej populacji do oceny bezpieczeństwa (N=504) doświadczyli co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego wynikającego z leczenia (TEAE), i większość uznano za związaną z leczeniem (90,9%). AE stopnia ≥ 3 i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły odpowiednio u 61,1% i 39,9% pacjentów, przy czym niewielka liczba poważnych zdarzeń niepożądanych/SAE została uznana przez badacza za związane z leczeniem (odpowiednio 32,1% i 9,7%).

W podgrupie pacjentów dorosłych z guzami litymi z fuzją NTRK 9 (13,2%) pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia AE, u 38 (55,9%) wystąpiły AE wymagające przerwania dawkowania leku, a u 28 (41,2%) konieczne było zmniejszenie dawki. U 32 (47,1%) pacjentów wystąpiły SAE, ale 7 (10,3%) zostało uznanych za związane z leczeniem.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do dyskontynuacji leczenia, lub zmniejszenia dawki, zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w podgrupie dorosłych z NTRK była większa w porównaniu do podgrupy dorosłych z NDRP ROS1 lub podgrupy dorosłych pacjentów z innymi mutacjami.

Zdarzenia niepożądane ze strony serca i układu oddechowego stanowiły główny powód przerwania leczenia.

W populacji pediatrycznej pełna charakterystyka profilu bezpieczeństwa entrekty nibu pozostaje problematyczna, głównie ze względu na małą wielkość próby oraz dużą niejednorodność pacjentów jak i brak grupy kontrolnej. Uznano, że profil bezpieczeństwa u dzieci jest zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych. Chociaż dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów w wieku 12-18 lat są skąpe, biorąc pod uwagę zagrażający życiu charakter choroby i że entrekty nibu powinien być stosowany tylko wtedy, gdy nie ma zadowalających opcji leczenia, stosunek korzyści do ryzyka uznano za pozytywny w tej populacji pacjentów.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Ocena skuteczności produktu leczniczego Rozlytrek oparto na podstawie 3 badań jednoramiennych wielośrodkowych, niezaslepionych typu otwartego z udziałem dorosłych pacjentów z guzami litymi z fuzją NTRK lub rearanżacją ALK lub ROS1. Ocena skuteczności w populacji pediatrycznej została oparta na podstawie ograniczonych wyników z jednego badania pediatrycznego fazy I/1b i aktywność entrekty nibu u młodzieży została ustalona na podstawie ekstrapolacji danych uzyskanych od dorosłych pacjentów z guzami litymi z dodatnim wynikiem fuzji NTRK.

Wpływ na przeżycie

W populacji pacjentów z guzami litymi NTRK osiągnięto medianę przeżycia całkowitego (31.05.2018 r.; mediana okres obserwacji przeżycia 12,9 mies. (0,6-24,7)) na poziomie 20,9 miesiąca (95% CI: 14,9; NE), 16 (29,6%) pacjentów zmarło w pierwszym okresie klinicznego odcięcia danych. W zaktualizowanej analizie (31.10.2018 r.; okres obserwacji przeżycia 14,2 mies. (0,1-29,7) - mediana) mediana OS wyniosła 23,9 miesiąca (95% CI: 16,8; NE). **Jednakże badanie nie obejmowało komparatora tym samym wnioskowanie na podstawie tego punktu końcowego obarczone jest wysoką niepewnością.**

Wpływ na jakość życia

Wyników dot. jakości życia nie włączono do zintegrowanej analizy skuteczności. Pacjenci wykazywali tendencję do utrzymania lub poprawy wysokiej jakości życia związanej ze zdrowiem na początku badania (średnie zmiany

w zakresie od -4,17 do 9,72 w Global Health Status), natomiast odnotowano znaczne pogorszenie funkcji poznawczych (najgorszy średni wynik zmiany wynoszący 11,11 w cyklu 20. Dzień 1).

Wpływ na przeżycie bez progresji

Mediana przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z guzami litymi NTRK w klinicznym punkcie odcięcia 31 października 2018 (z okresem obserwacji co najmniej 6 mies.) wyniosła 11,2 mies. (8,0, 15,7); liczba pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy: 41/74 (55,4%).

Wpływ na inne punkty końcowe

Odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 63,5% (95%CI: 51,5; 74,4). Ponieważ nowotwory z obecnością fuzji genu NTRK są rzadkie, badano pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów, a liczba chorych na niektóre rodzaje nowotworów była ograniczona, co powodowało, że oszacowania ORR dotyczące rodzajów nowotworów były niepewne. Tym samym ORR w całej populacji może nie odzwierciedlać oczekiwanej odpowiedzi w konkretnym rodzaju nowotworu.

Populacja pediatryczna

Skuteczność produktu Rozlytrek u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych określono poprzez ekstrapolację danych z trzech jednoramiennych, otwartych badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu NTRK (ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2), oraz danych dotyczących skuteczności i farmakokinetyki u dzieci i młodzieży włączonych do badania STARTRK-NG. W najlepszej odpowiedzi ogólnej według oceny BICR (wszyscy pacjenci mieli mniej niż 12 lat i ponad 6 miesięcy obserwacji kontrolnej; 3 pacjentów miało guzy lite i 2 pacjentów pierwotne nowotwory OUN) wykazano 2 odpowiedzi całkowite (glejak epiteloidalny i włókniakomięsak niemowląt) i 3 odpowiedzi częściowe (glejak o wysokiej złośliwości, włókniakomięsak niemowląt i czerniak w stadium przerzutowym).

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa opiera się na wynikach badań jednoramiennych, dlatego też wnioskowanie dot. Profilu bezpieczeństwa jest ograniczone. Łącznie u 231/504 (45,8%) pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, które doprowadziło do przerwania dawkowania entretynibu. W podgrupie pacjentów dorosłych z guzami litymi z fuzją NTRK 9 (13,2%) dyskontynuowało leczenie z powodu wystąpienia AE, u 38 (55,9%) wystąpiły AE wymagające przerwania dawkowania leku, a u 28 (41,2%) konieczne było zmniejszenie dawki. U 32 (47,1%) pacjentów wystąpiły SAE, ale 7 (10,3%) zostało uznanych za związane z leczeniem.

W ogólnych danych przedstawionych w raporcie EPAR oraz ChPL wskazano, że podczas otrzymywania entretynibu pacjenci wykazywali tendencję do utrzymania lub poprawy wysokiej jakości życia związanej ze zdrowiem, jednakże obserwowano wyraźne zaburzenia poznawcze w pierwszych cyklach przyjmowania leku. W zależności od nasilenia zaburzeń poznawczych leczenie produktem leczniczym Rozlytrek należy zmodyfikować.

7. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

7.1. Dane wejściowe do modelu

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstąpili od modelowania w analizowanym wskazaniu.

Populacja zdefiniowana we wskazaniach w ChPL entrektyribu jest szersza niż populacja badana w analizowanych rejestracyjnych badaniach klinicznych, tym samym skuteczność kliniczna entrektyribu w niektórych grupach nowotworów jest nieznana. Ponadto poszczególne typy nowotworów różnią się między sobą przebiegiem choroby a także przeżyciem. Wyniki analizy skuteczności pochodzą z badań niskiej wiarygodności (jednoramiennych bez komparatora, na niewielkiej populacji pacjentów z różnymi typami nowotworów, jedno badanie w toku). Wnioskowanie w oparciu o oszacowane w badaniach przeżycie całkowite lub przeżycie bez progresji jest obarczone niepewnością.

Obecnie w Polsce nie ma refundowanego leku, który ma działanie analogiczne jak entrektyrib (działa na fuzję genów NTRK), który mógłby być potencjalnie komparatorem (larotrektyrib, podobnie jak entrektyrib jest inhibitorem NTRK). Obecnie guzy lite są leczone zgodnie z ich lokalizacją, tym samym potencjalnym komparatorem jest wiele różnych opcji w zależności od typu nowotworu, w tym także BSC. Ponadto wykonywanie badań genetycznych w kierunku wykrywania fuzji NTRK w większości typów guzów litych nie jest postępowaniem rutynowym. Z uwagi na powyższe modelowanie przebiegu życia u pacjentów z guzami litymi o różnej lokalizacji oraz leczonych różnymi opcjami terapeutycznymi może wiązać się z dużymi niepewnościami.

Leczenie pacjenta entrektyribem trwa do czasu wystąpienia progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Brak jest bezpośrednich dowodów pochodzących z badań rejestracyjnych na uzyskiwanie korzyści i trwale utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz dla produktu Rozlytrek.

Uwzględniając powyższe odstępuje się od modelowania korzyści zdrowotnych i odstępuje się od wyznaczenia współczynnika efektywności kosztów.

7.1.1. Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

7.1.2. Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

W tabeli poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Rozlytrek w wariacie kosztów podstawowym. Przyjęto:

- cenę leku za opakowanie, jako daną zebraną przez AOTMiT (stan na dzień 10.02.2021 r.), przeliczoną i uśrednioną na mg substancji czynnej;
- kurs euro przeliczonego na złotówki wg średniego kursu NBP z dnia 10.02.2021 r.;
- zgodnie z ChPL dawka dla osób dorosłych wynosi 600 mg, zalecana dawka u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych wynosi 300 mg/m² powierzchni ciała (BSA) przeliczana wg następujących założeń: pacjenci o BSA w zakresie od 1,11 m² do 1,50 m² otrzymują dawkę 400 mg, pacjenci o BSA ≥ 1,51m² przyjmują taką samą dawkę jak dorośli tj. 600 mg. Dlatego też przedstawiono tylko dwa warianty oszacowań: dawkę podstawową wynoszącą 600 mg lub 400 mg.
- Lek podawany jest doustnie, raz na dobę. Jednostką cyklu jest dzień, wykonuje się 1 podanie leku na cykl (tj. na dzień), liczba cykli w roku to 365 dni.
- Zakładając, że terapia trwa rok, dawka łączna roczna to 219 000 mg przy dziennej dawce 600 mg i 146 000 mg przy dziennej dawce 400 mg.

Cennik leków przedstawiono w Załączniku 10.4.

Tabela 17. Koszt terapii w oparciu o ceny rynkowe leków na dzień 10.02.2021 r.

Substancja	Preparat	Dawka średnia (min;max)	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Koszt terapii na cykl [PLN] średnia (min;max)	Roczny koszt terapii [PLN] średnia (min;max)
entrektytib	Rozlytrek	Dawka podstawowa 600 mg	600	1	1	365		
entrektytib	Rozlytrek	Dawka podstawowa 400 mg*	400	1	1	365		

Źródło: opracowanie własne .

*Dawka podstawowa dla dzieci, BSA: od 1,11 m² do 1,50 m²

Koszt terapii na rok lekiem Rozlytrek w przypadku pacjentów przyjmujących dawkę podstawową 600 mg wynosi [redacted]. Natomiast w przypadku pacjentów przyjmujących dawkę podstawową 400 mg (pacjenci o BSA w zakresie od 1,11 m² do 1,50 m²) koszt terapii wynosi [redacted].

Przy założeniu braku skutecznego komparatora wobec entrektytibu w analizowanym wskazaniu oraz, że maksymalna korzyść zdrowotna jest niższa niż 1 QALYG/rok leczenia, roczny koszt terapii lekiem entrektytib (zarówno w dawce 600 mg/dobę jak i 400 mg/dobę) [redacted]

7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego

7.3.1. Analiza kliniczna

Nie dotyczy.

7.3.2. Analiza ekonomiczna

Nie dotyczy.

²⁸ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz.1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badania jednoramienne I i II fazy bez grupy kontrolnej.
- Analiza skuteczności i bezpieczeństwa oparta na zagregowanych danych pochodzących z trzech badań, w tym jedno badanie (STARTRK-2) jest badaniem w toku
- Pierwszorzędowy istotny klinicznie punkt końcowy nie dotyczył przeżycia.
- Jakość życia oceniono tylko w jednym badaniu (STARTRK-2).
- Czas badania stosunkowo krótki, niewystarczający do osiągnięcia odpowiedniego odsetka odpowiedzi.
- Brak komparatora w badaniach.
- W zakresie wskazania guzy lite z fuzją NTRK analizowane badania odnosiły się tylko do kilkunastu wybranych nowotworów, tym samym skuteczność wobec innych nie ocenionych guzów litych nie jest potwierdzona. Ponadto niemożliwe było przedstawienie wyników dot. OS i PFS wg typów nowotworów ze względu na zbyt małą liczebność w podgrupach (w przypadku niektórych nowotworów leczony był tylko 1 pacjent).
- Brak wyników dla populacji pediatrycznej pozwalających na wyciągnięcie wniosków o korzyściach ze stosowania leku, przeprowadzono ekstrapolację wyników dla dorosłych.
- Zagregowana analiza danych pochodzących z 3 badań nie została z góry określona w żadnym z indywidualnych protokołów badań, ale została opracowana po rozpoczęciu badania STARTRK-2. Kryteria kwalifikowalności i punkty końcowe w zagregowanym planie analizy oparto na kryteriach włączenia i wykluczenia w badaniu STARTRK-2.
- Charakterystykę molekularną tkanki nowotworowej określono kilkoma różnymi metodami diagnostycznymi w analizowanych trzech badaniach rejestracyjnych (m.in. IHC, FISH, qPCR i NGS) w celu potwierdzenia NDRP ROS1.
- Interpretacja punktów końcowych czasu do zdarzenia w badaniach jednoramiennych jest z natury rzeczy ograniczona.

Z powyższych powodów i konieczności przyjęcia wielu założeń odstąpiono od modelowania farmakoekonomicznego, ponieważ oszacowania wiązałyby się ze zbyt dużą niepewnością.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie STARTRK-2 prowadzone również w ośrodkach w Polsce. Pozostałe badania wśród dorosłych i badanie w populacji pediatrycznej nie były prowadzone w Polsce.
- W jednym z badań (STARTRK-2) populacja kaukaska i azjatycka, z przewagą populacji kaukaskiej.
- NICE w swojej ocenie stwierdził, że dystrybucja (częstość) poszczególnych nowotworów w populacji badanej w badaniach rejestracyjnych znacznie różni się od dystrybucji typów guzów litych w populacji Anglii. Tym samym NICE doszedł do wniosku, że badanej populacji nie można uogólniać na populację, która otrzymywałaby entrectynib w praktyce klinicznej w Anglii²⁹.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Brak.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie dotyczy.

²⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/resources/entrectinib-for-treating-ntkr-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609138188997> [dostęp 12.01.2021]

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.6. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W dniu 12.01.2021 przeprowadzono wyszukiwanie analiz HTA na stronach wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych rekomendacji refundacyjnych/analiz HTA

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
NICE, 2020 ^{30,31}	<p>Technology appraisal guidance NICE</p> <p>Populacja: guzy lite z fuzją NTRK Współczynnik dyskontowania: 3,5%. Perspektywa analizy: płatn ka. Horyzont: 30 lat</p> <p>Dane dla komparatora: Stworzono symulowany komparator chemioterapii, uzyskując średnie wyniki kliniczne na podstawie danych z NICE ważone wg odsetka typów nowotworów w populacji badanej w 3 badaniach rejestracyjnych. Źródła danych: Do modelu przeżycia uwzględniono przeżycie wolne od progresji, progresja choroby, zgon. Dane kliniczne dot. PFS i OS oraz czasu leczenia pochodziły z 3 badań (ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2).</p>	Entrectinib versus standardowe leczenie w danym nowotworze (chemioterapia)	<p>Podstawowy scenariusz: ICER=54 646 GBP/QALY ICER uznano za prawdopodobnie opłacalny, biorąc pod uwagę koszty kontroli. Ten scenariusz podstawowy zawiera rozważenie kosztów badań przesiewowych w celu identyfikacji kwalifikujących się pacjentów; po wyłączeniu tych kosztów ICER zmniejsza się do 36 731 GBP/QALY.</p> <p>Deterministyczny ICER ICER=49 358 GBP/QALY Bez kosztów badań diagnostycznych 35 770 GBP/QALY (standardowe leczenie: LYG=1,61; QALY=1,04 entrektynib: dane zaczerpnięte)</p> <p>Na podstawie dostępnych dowodów komisja doszła do wniosku, że entrektynib (z rabatem uzgodnionym w umowie handlowej) ma prawdopodobny potencjał w zakresie opłacalności, jeżeli spełnia kryteria EoL (End-of-Life Criteria). Jednak zakres ICER, na którym oparto decyzję, był związany ze znaczną niepewnością, szczególnie w szacunkach przeżycia i modelowaniu populacji, która nie była możliwa do uogólnienia w praktyce klinicznej NHS.</p> <p>Komisja NICE uznała, że entrektynib nie może być zalecany do rutynowego stosowania. Następnie komisja uznała, że można go zalecić w leczeniu guzów litych z fuzją NTRK w ramach <i>Cancer Drugs Fund</i>.</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC), 2020 ³²	Populacja: guzy lite z fuzją NTRK		W trakcie oceny w odniesieniu do wskazania guzy lite z fuzją NTRK (planowana data publikacji 8.03.2021)
Ontario, 2020 ³³	-	-	W trakcie oceny.

³⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/resources/entrectinib-for-treating-ntkr-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609138188997> [dostęp 12.01.2021]

³¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/evidence/committee-papers-pdf-8831613997> [dostęp 12.01.2021]

³² <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/entrectinib-rozlytrek-full-smc2295> [dostęp 21.01.2021]

³³ http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/rozlytrek.pdf [dostęp 15.02.2021]

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Zorginstituut Niderlandy, 2020 ³⁴	-	-	Nie podjęto jeszcze oceny z uwagi na brak dostarczenia wszystkich danych przez producenta (przekazanie raportu do Ministra: kwiecień/maj 2021)
Niemcy, 2020 ^{35,36}	-	-	W trakcie oceny dla obydwu wskazań (podjęcie uchwały planowane na połowę stycznia 2021).

W dniu 12.01.2021 przeprowadzono wyszukiwanie w bazie Medline via Pubmed w celu odnalezienia opublikowanych raportów HTA i analiz ekonomicznych dotyczących entrektynibu. Strategię wyszukiwania przedstawiono poniżej. Otrzymano 9 wyników, w wyniku selekcji po tytułach i abstraktach oraz pełnych tekstach żadna z publikacji nie odnosiła się do analizy ekonomicznej. Nie włączono żadnego badania.

Zapytanie	Liczba trafień
((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND ((Rozlytrek) OR (entrectin b))	9

PODSUMOWANIE

Nie odnaleziono opublikowanych w bazie Medline via Pubmed analiz ekonomicznych oraz analiz HTA dla produktu leczniczego entrektynibu. Odnaleziono 4 rekomendacje/oceny, które są w trakcie procedowania oraz 1 zakończoną (NICE).

Wg danych NICE dla entrektynibu vs standardowe postępowanie w guzach litych NTRK:

- QALY dla standardowego postępowania: 1,04, LYG: 1,61
- QALY dla entrektynibu: dane w raporcie zaczernione
- ICER za QALY 49 358 GBP (z kosztami badań przesiewowych); 35 770 GBP (bez kosztów badań przesiewowych) – model deterministyczny w horyzoncie 30-letnim.

8.7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W dniu 12.01.2021 przeprowadzono wyszukiwanie analiz HTA na stronach wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2020 ^{37,38}	Entrektynib w leczeniu	Technology appraisal guidance NICE

³⁴ <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen> [dostęp 12.01.2021]

³⁵ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/588/> [dostęp 12.01.2021]

³⁶ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/587/> [dostęp 12.01.2021]

³⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/resources/entrectinib-for-treating-ntkr-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609138188997> [dostęp 12.01.2021]

³⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/evidence/committee-papers-pdf-8831613997> [dostęp 12.01.2021]

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	guzów litych z dodatnią fuzją NTRK	Komisja NICE uznała, że entrektyb nie może być zalecany do rutynowego stosowania. Stwierdziwszy, że entrektyb nie może być zalecany do rutynowego stosowania, komisja uznała następnie, że można go zalecić w leczeniu guzów litych z fuzją NTRK w ramach Cancer Drugs Fund.
CADTH, 2020³⁹	Entrektyb w leczeniu guzów litych z dodatnią fuzją NTRK	Wycofana ocena ekonomiczna w odniesieniu do wskazania guzy lite NTRK ⁴⁰
Ontario, 2020⁴¹	Entrektyb w leczeniu guzów litych z dodatnią fuzją NTRK	W trakcie oceny
Niemcy, 2020^{42,43}	Entrektyb w leczeniu guzów litych z dodatnią fuzją NTRK	W trakcie oceny dla obydwu wskazań (podjęcie uchwały planowane na połowę lutego 2021) .
Scottish Medicines Consortium (SMC), 2020⁴⁴	Entrektyb w leczeniu guzów litych z dodatnią fuzją NTRK	W trakcie oceny (planowana data publikacji 8.03.2021)

PODSUMOWANIE

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że:

- W Wielkiej Brytanii we wskazaniu guzy lite NTRK zaleca się refundację leku entrektyb w ramach *Cancer Drugs Fund*.
- W Kanadzie, CADTH wycofał ocenę ekonomiczną leku entrektyb we wskazaniu guzy lite z fuzją NTRK.
- W Ontario, Niemczech oraz w Szkocji w odniesieniu do wskazania guzy lite z fuzją NTRK trwa weryfikacja.

³⁹ <https://www.cadth.ca/entrectinib-tbd-neurotrophic-tyrosine-receptor-kinase-ntk-fusion-positive-solid-tumours> [dostęp 12.01.2021]

⁴⁰ <https://www.cadth.ca/entrectinib-tbd-neurotrophic-tyrosine-receptor-kinase-ntk-fusion-positive-solid-tumours> [dostęp 12.01.2021]

⁴¹ http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/rozlytrek.pdf [dostęp 15.02.2021]

⁴² <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/588/> [dostęp 12.01.2021]

⁴³ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/588/> [dostęp 12.01.2021]

⁴⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/entrectinib-rozlytrek-full-smc2295/> [dostęp 21.01.2021]

9. WNIOSKI

10.1. Jakość materiału dowodowego

- Badania uwzględnione we wniosku rejestracyjnym były badaniami jednoramiennymi, bez grupy kontrolnej, I lub II fazy, typu otwartego, wieloośrodkowymi. Do analiz włączono wyniki pacjentów z 3 badań, które zostały zagregowane.
- Nie zastosowano w żadnym z badań komparatora.
- Jakość badań oceniono za pomocą narzędzia NICE dla badań jednoramiennych – badania były umiarkowanej jakości, przede wszystkim ze względu na brak informacji o sposobie rekrutacji pacjentów, w analizie odnoszącej się do guzów litych NTRK przedstawiono wyniki w podziale na typy nowotworów tylko i wyłącznie w odniesieniu do dwóch punktów końcowych.
- W badaniach rejestracyjnych oceniano punkty końcowe odnoszące się przeżycia całkowitego, jakości życia, przeżycia wolnego od progresji oraz ogólny wskaźnik odpowiedzi, długość odpowiedzi, wskaźnik klinicznej korzyści.
- Jedno z głównych badań STARTRK-2 jest badaniem w toku (zebranie danych dla zdefiniowanych punktów końcowych do 2.12.2024), tym samym raportowane dane są niedojrzałe.
- Badanie na populacji pediatrycznej z guzami litymi z fuzją NTRK również jest badaniem w toku (zebranie danych dla zdefiniowanych punktów końcowych 30.08.2029).
- Brak szczegółowych danych dla populacji pediatrycznej. Aktywność entrektylibu u młodzieży ustalono na podstawie ekstrapolacji danych uzyskanych od dorosłych pacjentów z guzami litymi z fuzją NTRK.

10.2. Siła interwencji

- W populacji pacjentów z guzami litymi NTRK osiągnięto medianę przeżycia całkowitego (31.05.2018 r.; mediana okres obserwacji przeżycia 12,9 mies. (0,6-24,7)) na poziomie 20,9 miesiąca (95% CI: 14,9; NE). W zaktualizowanej analizie (31.10.2018 r.; okres obserwacji przeżycia 14,2 mies. (0,1-29,7)) mediana OS była nieco dłuższa i wynosiła 23,9 miesiąca (95% CI: 16,8; NE). Jednakże badanie nie obejmowało komparatora tym samym wnioskowanie na podstawie tego punktu końcowego obarczone jest wysoką niepewnością.
- Wyników dot. jakości życia nie włączono do zintegrowanej analizy skuteczności i oceniano tylko w jednym badaniu (STARTRK-2). Pacjenci (N=51) wykazywali tendencję do utrzymania lub poprawy wysokiej jakości życia związanej ze zdrowiem na początku badania, natomiast odnotowano znaczne pogorszenie funkcji poznawczych.
- Mediana przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z guzami litymi NTRK w klinicznym punkcie odcięcia 31 października 2018 (z okresem obserwacji co najmniej 6 mies.) wyniosła 11,2 mies. (8,0, 15,7); liczba pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy: 41/74 (55,4%). Brak wyników dla poszczególnych typów nowotworów ze względu na małą liczbę pacjentów włączonych do badania.
- Ocena bezpieczeństwa opiera się na wynikach badań jednoramiennych, dlatego uwzględnione dane nie są wystarczające do wyraźnego rozróżnienia oznak/objawów leżących u podstaw nowotworów złośliwych i zdarzeń niepożądanych związanych z entrektylibem.

10.3. Analiza farmakoekonomiczna

Nie przeprowadzono ze względu na zidentyfikowane ograniczenia danych.

Koszt terapii na rok lekiem Rozlytrek w przypadku pacjentów przyjmujących dawkę podstawową 600 mg wynosi [redacted]. Natomiast w przypadku pacjentów przyjmujących dawkę podstawową 400 mg (pacjenci o BSA w zakresie od 1,11 m² do 1,50 m²) wynosi [redacted].

10.4. Niepewności wnioskowania

Ograniczenia raportowane w analizie NICE, jest spójna ze zidentyfikowanymi niepewnościami podczas opracowywania analizy i obejmują następujące aspekty:

-
- Ograniczeniem jest mała liczebność populacji w badaniach rejestracyjnych dla Rozlytreku ALKA-372-001, STARTRK1 i 2.
 - Badania rejestracyjne obarczone błędem systematycznym – brak zaślepienia, brak randomizacji, brak grupy kontrolnej.
 - Brak bezpośredniego porównania z komparatorem (brak komparatora w badaniach ALKA-372-001, STARTRK1 i 2).
 - Niedojrzałe dane, niewielka liczba pacjentów i związane z nimi zdarzenia w badaniach klinicznych ALKA-372-001 i STARTRK-1 i STARTRK-2 (nawet po zintegrowaniu wszystkich dostępnych danych) wymagały ekstrapolacji PFS i OS i mogą nie być wiarygodne klinicznie. Badanie STARTRK-2 jest badaniem w toku.
 - Badania fuzji genów NTRK nie są rutynowo dostępne, dlatego oczekuje się, że wprowadzenie entrektynybii będzie się wiązało ze wzrostem kosztów badań diagnostycznych.

10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Doebele 2019	Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. <i>Lancet Oncol</i> 2019; 21: 271–82
Park 2018	Park S, Ahn BC, Lim SW, et al. Characteristics and Outcome of ROS1- Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients in Routine Clinical Practice. <i>J Thorac Oncol</i> . 2018; 13(9):1373-82.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CADTH 2021	Cadth Drug Reimbursement Review Pharmacoeconomic Report Entrectinib (Rozlytrek) (Hoffmann-La Roche Ltd.) https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10206EntrectinibROS1NSCLC_inEGR_NOREDACT-ABBREV_Post08Jan2021_final.pdf
JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TSO 2020	Yoshino, T., Pentheroudakis, G., Mishima, S., Overman, M. J., Yeh, K. H., Baba, E., Naito, Y., Calvo, F., Saxena, A., Chen, L. T., Takeda, M., Cervantes, A., Taniguchi, H., Yoshida, K., Kadera, Y., Kitagawa, Y., Taberero, J., Burris, H., & Douillard, J. Y. (2020). JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> , 31(7), 861–872. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.299
NICE 2020 NTRK	Entrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours Technology appraisal guidance. nice.org.uk/guidance/ta644/resources/entrectin b-for-treating-ntrk-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609138188997
NICE 2020 larotrektyinib	Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours. Technology appraisal guidance. https://www.nice.org.uk/guidance/ta630/resources/larotrectin b-for-treating-ntrk-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609071004357
NCCN 2020	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx
Pozostałe publikacje	
ChPL Rozlytrek	Charakterystyka Produktu Leczniczego https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf
Clinical Trials STARTRK-1	Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer Targeting NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, or ALK Molecular Alterations. (STARTRK-1) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02097810?term=STARTRK&draw=2&rank=3
Clinical Trials STARTRK-2	Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions) (STARTRK-2) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568267?term=STARTRK-2&draw=2&rank=1
Clinicaltrials STARTRK-NG	Study Of Entrectinib (Rxdx-101) in Children and Adolescents With Locally Advanced Or Metastatic Solid Or Primary CNS Tumors And/Or Who Have No Satisfactory Treatment Options (STARTRK-NG) https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02650401
KRN 2017	Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów Warszawa 2019 http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf
Kowalska 2006	Kowalska, A., Gąsior-Perczak, D., Palyga, I., M kina, E., Trybek, T., Waligórski, D. i wsp. Analiza rozpoznań histopatologicznych u chorych z rakami tarczycy leczonych w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach. <i>Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology</i> 2006; 57 (supl. A) 15 do 15% pacjentów jest opornych na leczenie RAI
Li 2019	Li, L., Wu, N., Li, F., Li, L., Wei, L., & Liu, J. (2019). Clinicopathologic and molecular characteristics of 44 patients with pure secretory breast carcinoma. <i>Cancer biology & medicine</i> , 16(1), 139–146. https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0035
Płaczek 2016	Płaczek, J., Feldheim, M., Żurawski, B. Analiza efektywności kosztów leczenia pacjentów chorych na raka jelita grubego wg schematu FOLFOX4 i XELOX. <i>Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory</i> 2016, tom 1, nr 3, 254–260

Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r.	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.
Opinia Rady Przejrzystości nr 204/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 r.	Opinia Rady Przejrzystości nr 204/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Vitrakvi (larotrektytib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego
Opinia nr 99/2020 z dnia 4 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Opinia nr 99/2020 z dnia 4 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Vitrakvi (larotrektytib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
Rekomendacja nr 95/2020 z dnia 28 grudnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rekomendacja nr 95/2020 z dnia 28 grudnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vitrakvi (larotrektytib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem
Rekomendacja nr 30/2020 z dnia 26 maja 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rekomendacja nr 30/2020 z dnia 26 maja 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Vitrakvi (larotrectin bum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2020 z dnia 14 grudnia 2020 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2020 z dnia 14 grudnia 2020 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Vitrakvi (larotrektytib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2020 z dnia 14 grudnia 2020 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Vitrakvi (larotrectinibum) we wskazaniu: desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2018 z dnia 15 stycznia 2018 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Xalkori (kryzotybin b), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

11. ZAŁĄCZNIKI

10.1 Fragmenty EPAR

Disease or condition

The Applicant is seeking the approval of two separate therapeutic indications for Entrectinib: - adult and paediatric patients with neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) fusion-positive locally advanced or metastatic solid tumours, who have progressed following prior therapies or as initial therapy when there are no acceptable standard therapies. - patients with ROS1-positive, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Epidemiology and risk factors, screening tools/prevention

NTRK fusion positive solid tumours

NTRK fusions are rare events in common adult cancers, e.g. frequency of <1% in NSCLC and 1-2% in CRC, and more frequently observed in some rare cancers, e.g. 90-100% in mammary analogue secretory carcinoma (MASC), a rare form of salivary gland cancer (representing <1% of all cancer malignancies), and secretory breast cancer (SBC), for which NTRK fusion expression (ETV6-NTRK3) is a pathognomonic hallmark for both diseases¹. NTRK fusions have also been described in several pediatric tumours including infantile fibrosarcoma (IFS) or the related congenital mesoblastic nephroma (for which the ETV6-NTRK3 fusion is also a characteristic feature), and with high frequency (~40%) in high grade glioma in patients <3 years of age². The overall prevalence of NTRK fusions in all cancer patients is estimated to be 0.25-1%³⁴⁵.

ROS1-positive advanced NSCLC

Lung cancer is the most commonly diagnosed cancer (11.6% of the total cases) and the leading cause of cancer death (18.4% of the total cancer deaths)⁶. NSCLC accounts for more than 80% of all lung cancer cases, that include non-squamous (i.e. adenocarcinoma, large-cell carcinoma, and other cell types) and squamous cell carcinoma. Nearly half of all lung cancers is adenocarcinoma. Over the last decades, in Europe squamous NSCLC decreased while adenocarcinoma has increased in men, while in women both squamous NSCLC and adenocarcinoma are still increasing⁷. In recent years, a number of molecular alterations have been identified in NSCLC, leading to the development and approval of targeted therapies with specific tyrosine kinase inhibitor (TKI) activity, such as erlotinib, afatinib, gefitinib, osimertinib and dacomitinib for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations; crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, and lorlatinib for ALK gene fusions, crizotinib for ROS1 gene fusions, and dabrafenib in combination with trametinib for BRAF V600 mutation.

In general, the mutations/alterations are seen in a non-overlapping fashion, although between 1%-3% harbour concurrent alterations⁸. According to current guidelines, EGFR, ALK, ROS1 and BRAF V600 should be tested in advanced non-squamous NSCLC. Molecular EGFR and ALK testing are not recommended in patients with a confident diagnosis of SCC, except in unusual cases, e.g. never/former light smokers or long-time ex-smokers⁹. Development of immune checkpoint inhibitors targeting PD-1/PD-L1, as monotherapy and in combination with chemotherapy, has recently led to major changes in the treatment paradigm for patients with advanced NSCLC over the last few years.

Biologic features, Aetiology and pathogenesis

NTRK fusion positive solid tumours

The neurotrophic receptor tyrosine kinase family of genes NTRK1, NTRK2, and NTRK3 encode the tropomyosin receptor kinases A, B and C (TRKA, TRKB and TRKC), respectively. TRK family members are transmembrane proteins serving as high affinity signal transducing receptors for neurotrophins. They are expressed in neuronal tissue and play an essential physiological role in the development and function of the central and peripheral nervous systems. TRKA

binds nerve growth factor (NGF), TRKB binds brain-derived growth factor (BDNF) and neurotrophin-4 (NT4, also known as NTF5) with high affinity and neurotrophin-3 (NT3) to a lesser extent and TRKC binds NT3. Binding of neurotrophins to their cognate TRK receptors results in homodimerization, receptor autophosphorylation and activation of downstream signal transduction pathways involved in cell proliferation, apoptosis, and survival of neurons and other cell types. NTRK gene fusions arise from intra- or inter-chromosomal rearrangements that juxtapose 3' NTRK gene sequences encoding the catalytic tyrosine kinase domain in-frame with various 5' partner gene sequences¹⁰. The transcribed chimeric TRK proteins have been shown to be oncogenic, promoting tumorigenesis by constitutive ligand-independent kinase activation leading to tumour cell proliferation, differentiation, and/or apoptosis. At least 25 different oncogenic NTRK1/2/3 gene fusions have been reported across at least 11 specific tumour types^{11 12}.

ROS1-positive advanced NSCLC

The ROS proto-oncogene 1 (ROS1), located on chromosome 6, encodes an orphan receptor tyrosine kinase without a known ligand, whose physiological function is still unclear. Chromosomal translocations can result in ROS1 gene rearrangements, firstly reported in NSCLC in 2007, characterised by fusions with other genes. So far, 22 different fusion partner genes have been identified in lung cancer patients¹³, being CD74-ROS1 fusion the most common rearrangement. These fusion events lead to constitutive activation of the ROS1 kinase that drives cellular transformation and promotes survival and proliferation through downstream signaling via SHP-1/SHP-2, JAK/STAT, PI3K/AKT/MTOR and MAPK/ERK pathways. ROS1 rearranged NSCLC has been described as a distinct molecular type in approximately 1–2% of patients with NSCLC¹⁴.

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

NTRK fusion positive solid tumours

At the time that the entrectinib development program was initiated, there were limited publicly available data on the outcomes of patients specifically with NTRK fusion-positive tumours. Reported below some data regarding the tumour types characterized by high prevalence (>90%) of NTRK gene fusion: Mammary Analogue Secretory Carcinoma (MASC): this is a salivary gland malignancy. Standard optimised treatment for MASC is not well defined; most studies in the literature are retrospective¹⁵. Current treatment is similar to other salivary gland malignancies with surgical excision being the primary approach, alone or with post-operative radiotherapy¹⁶. While usually a low grade malignancy, high-grade transformation of MASC has been described. Aggressive salvage surgery is recommended in the context of managing metastatic salivary gland tumours, given the morbidity associated with tumour progression and the lack of significant response associated with other available treatment modalities. Various chemotherapy regimens have displayed modest response rates with unclear survival advantages in patients with metastatic salivary gland cancer. Secretory Breast Cancers (SBCs): This is a very rare type of breast cancer, generally associated with a favorable prognosis, although having triple-negative phenotype. There are no consensus guideline recommendations for treatment of SBC. Most SBC cases are treated in a manner similar to invasive ductal carcinoma with surgical resection being the primary means of treatment, although the extent of surgery ranges from wide local excision only to radical mastectomy depending on the age of the patient and technical difficulties of breast conservation (e.g. in young children)¹⁷. The use of systemic chemotherapy and radiotherapy for the treatment of secretory breast cancer varies across the literature. Radiotherapy is usually used in adults following breast-conserving surgery¹⁸ while limited data support the use of hormone therapy (for hormone-positive secretory breast tumours) or chemotherapy in cases with poorly circumscribed tumours¹⁹. Congenital Infantile fibrosarcoma: Congenital infantile fibrosarcoma (CIFS) is a rare mesenchymal tumour that is primarily developed in the soft tissue of distal extremities, accounting for 10% of STS in children, and usually occurring in the first year of life. Surgery is the treatment of choice for the majority of cases where IFS remains localised and is associated with a good prognosis. Complete nonmutilating resection is rarely feasible, and chemotherapy in the neoadjuvant setting has been demonstrated to be effective in reducing tumour size to allow conservative surgery²⁰. The chemotherapy combination of vincristine and actinomycin D is the most commonly used and is absent of the toxicities in infants associated with alkylating agents or anthracyclines. Despite good control in many patients with initial surgery and chemotherapy, the clinical course can be aggressive for some patients with local recurrences and metastatic spread requiring multiple additional surgeries and adjuvant chemotherapy or radiotherapy.

NTRK fusion positive solid tumours

The proposed indication for the use of entrectinib in this application is for patients with NTRK fusion-positive locally advanced or metastatic solid tumours who have progressed following prior therapies or as initial therapy when there are no acceptable standard therapies. The prognosis for these patients is poor, particularly when there is CNS involvement. Expected response rates to later lines of treatment in this setting are typically <30% and median duration of response (mDOR) < 10 months across available approved agents for various tumour types. Patients who have exhausted these options or patients with tumours for which no standard or approved option is available, receive best supportive care or are entered into Phase I clinical trials where the expected response rates are ≤10%. In September 2019, the NTRK inhibitor larotrectinib was granted conditional marketing authorisation in the EU for the treatment of adult and paediatric patients with solid tumours that display a NTRK gene fusion, who have a disease that is locally advanced, metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and who have no satisfactory treatment options, based on a pooled primary analysis set for efficacy including 93 patients with TRK fusion-positive cancer enrolled across 3 ongoing open-label single arm studies (of those, 28 patients were pediatric), and additional 9 subjects with primary CNS disease. The ORR in the pooled efficacy dataset was 72% (95%CI 62, 81), with 16% of CR. Median DOR was NR (range 1.6+, 38.7+) with 88% with duration more than 12 months. Among 5 evaluable patients with non-primary CNS tumor with brain metastases, 3 had PR (2 thyroid, 1 lung) and 2 had SD (lung); overall ORR was 60% (95% CI: 15-95). The safety of Larotrectinib was evaluated in 125 patients with TRK fusion-positive cancer. The most common adverse drug reactions (≥ 20%) of Vitrakvi were fatigue (32%), increased ALT (31%), dizziness (30%), increased AST (29%), constipation (29%), nausea (26%), anaemia (24%), and vomiting (20%). The majority of adverse reactions were Grade 1 or 2. Grade 4 was the highest reported grade for adverse reactions neutrophil count decreased (1.6%) and ALT increased (< 1%). The highest reported grade was Grade 3 for adverse reactions anaemia, weight increased, fatigue, increased AST, dizziness, paraesthesia, nausea, myalgia, and leukocyte count decreased. All the reported Grade 3 adverse reactions occurred in less than 5% of patients, with the exception of anaemia (7%). Permanent discontinuation of Vitrakvi for treatment emergent adverse reactions, regardless of attribution occurred in 3% of patients. (Vitrakvi EU SmPC, Vitrakvi EPAR).

10.2 Ocena jakości badań rejestracyjnych

Tabela 20. Ocena jakości badania rejestracyjnego ALKA-371-001 na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych

Pytanie	ALKA-371-001
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Nie ¹
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8

¹ brak wyników pochodzących wyłącznie z tego badania

Tabela 21. Ocena jakości badania rejestracyjnego STARTRK-1 na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych

Pytanie	STARTRK-1
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Nie ¹
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8

¹brak wyników pochodzących wyłącznie z tego badania

Tabela 22. Ocena jakości badania rejestracyjnego STARTRK-2 na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych

Pytanie	STARTRK-2
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Nie ¹
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8

¹ brak wyników pochodzących wyłącznie z tego badania

Tabela 23. Ocena jakości badania rejestracyjnego STARTRK-NG na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych

Pytanie	STARTRK-NG
---------	------------

1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Nie ¹
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przysznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	5/8

¹ brak wyników pochodzących wyłącznie z tego badania

10.3 Aktualnie prowadzone badania zarejestrowane dla danego leku (clinicaltrials.gov)

Wyszukiwanie badań w toku przeprowadzono w dniu 21.01.2021 r. na stronie www.clinicaltrials.gov z użyciem terminu „entrectinib”. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Przegląd badań w toku dotyczących produktu leczniczego entrektyinib.

ID	Link	Typ badania	Status	Populacja
NCT03796013	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03796013?term=entrectinib&draw=2&rank=1	Faza 1	zakończone	Zdrowi
NCT03796260	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03796260?term=entrectinib&draw=2&rank=2	Faza 1	zakończone	Zdrowi
NCT04589832	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04589832?term=entrectinib&draw=2&rank=3	Faza 1/2	W toku/rekrutacja	Przerzutowy czerniak naczyńiówki
NCT03066661	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03066661?term=entrectinib&draw=2&rank=4	Bd.	niedostępne	Guzy lite NTRK, AK, ROS1
NCT02568267	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568267?term=entrectinib&draw=2&rank=5 Badanie rejestracyjne STARTRK-2	Faza 2	W toku, rekrutacja	Guzy lite NTRK, AK, ROS1
NCT02097810	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02097810?term=entrectinib&draw=2&rank=6 Badanie rejestracyjne STARTRK-1	Faza 1	zakończone	Guzy lite NTRK, AK, ROS1
NCT04603807	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04603807?term=entrectinib&draw=2&rank=7	Faza 3	W toku/ Nierozpoczęta rekrutacja	NDRP ROS1 z/bez przerzutów do OUN

NCT04226833	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04226833?term=entrectinib&draw=2&rank=8	Faza 1	W toku, rekrutacja	Osoby z różnymi poziomami czynności wątroby
NCT03961100	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03961100?term=entrectinib&draw=2&rank=9	Faza 1	zakończone	Zdrowi
NCT03330990	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03330990?term=entrectinib&draw=2&rank=10	Faza 1	zakończone	Guzy lite
NCT02650401	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02650401?term=entrectinib&draw=2&rank=11 Badanie rejestracyjne STARTRK-NG	Faza 1/2	W toku, rekrutacja	nawrotowe lub odporne na leczenie pozaczaszkowe guzy lite – populacja dzieci i młodzieży
NCT02587650	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02587650?term=entrectinib&draw=2&rank=12	Faza 2	przerwane	Czerniak stadium III-IV z mutacjami BRAF / NRAS typem dzikim
NCT04302025	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302025?term=entrectinib&draw=2&rank=13	Faza 2	W toku, rekrutacja	NDRP z rearanżacjami ALK, ROS1, NTRK, or BRAF v600E
NCT04551495	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04551495?term=entrectinib&draw=2&rank=14	Faza 2	W toku/ Nierozpczęta rekrutacja	Inwazyjny rak zrzakowy piersi
NCT03178552	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178552?term=entrectinib&draw=2&rank=19	Faza 2/3	W toku, rekrutacja	NDRP z mutacjami i rearanżacjami (ALK, RET, bTMB, ROS1, BRAF V600) (ocena różnych terapii celowanych)
NCT04591431	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04591431?term=entrectinib&draw=2&rank=20	Faza 2	W toku, rekrutacja	Guzy lite z mutacjami i rearanżacjami (ocena różnych terapii celowanych)
NCT04632992	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04632992?term=entrectinib&draw=2&rank=21	Faza 2	W toku, rekrutacja	Guzy lite z mutacjami i rearanżacjami (ocena różnych terapii celowanych)
NCT03498521	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03498521?term=entrectinib&draw=2&rank=22	Faza 2	W toku, rekrutacja	Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym

10.4 Cennik technologii lekowych

Tabela 25. Cennik leków (zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 10.02.2021, 1,00 EUR=4,48 PLN)

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Postać	Zawartość opakowania	Jednostka zawartości opakowania	Cena za opakowanie w USD	Cena za opakowanie w EUR	Cena za opakowanie w PLN	Cena za mg w PLN	Źródło
Rozlytrek	entrectynib	600	mg	kapsułka twarda	30 x 100 mg	mg	-				dane zebrane przez AOTMiT, stan na dzień 10.02.2021 r.

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Postać	Zawartość opakowania	Jednostka zawartości opakowania	Cena za opakowanie w USD	Cena za opakowanie w EUR	Cena za opakowanie w PLN	Cena za mg w PLN	Źródło
Rozlytrek	entrektytib	600	mg	kapsułka twarda	90 x 100 mg	mg	-				dane zebrane przez AOTMiT, stan na dzień 10.02.2021 r.
Średnia cena:											Obliczenie

Źródło: opracowanie własne.

10.5 Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych

Poniżej przedstawiono propozycję kryteriów kwalifikacji do leczenia entrektynibem pacjentów z guzami litymi z fuzją NTRK wraz z kryteriami monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności leczenia. Kryteria opracowano na podstawie ChPL, raportu EPAR dla produktu leczniczego Rozlytrek oraz kryteriów włączenia i wykluczenia z badania rejestracyjnego STARTRK-2.

1. Kryteria kwalifikacji do leczenia lekiem entrektynib

Do leczenia kwalifikowani są świadczeniobiorcy z guzami litymi z fuzją NTRK, spełniający poniższe kryteria:

- miejscowo zaawansowany, rozsiany guz lity lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą i wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase);
- potwierdzenie występowania fuzji NTRK z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
- wiek 12 lat lub więcej;
- nieleczeni uprzednio inhibitorami NTRK;
- brak zadowalających opcji terapeutycznych tj. dla których nie określono korzyści klinicznych lub gdy wykorzystano możliwe opcje terapeutyczne;
- obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
- sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- czynność nerek umożliwiającą leczenie;
- czynność wątroby umożliwiającą leczenie;
- kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez okres do 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Rozlytrek. Partnerzy kobiet w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez okres 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

2. Określenie czasu leczenia

- Do progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

3. Schemat dawkowania leku

- Zalecana dawka u dorosłych pacjentów wynosi 600 mg entrektynibu, podawana doustnie raz na dobę.
- Zalecana dawka u dzieci i młodzieży

Powierzchnia ciała (BSA)	Jednokrotna dawka dzienna
od 1,11 m ² do 1,50 m ²	400 mg/dobę
≥ 1,51m ²	600 mg/dobę

- Modyfikacja dawki możliwa jest zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4. Szczegółowe warunki stosowania

- Leczenie produktem Rozlytrek powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

5. Badania diagnostyczne

a. Badania przy kwalifikowaniu do leczenia

- Histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu nowotworu zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;
- Potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (NTRK) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;

- Morfologia krwi z rozmazem;
- Oznaczenia stężenia kreatyniny;
- Oznaczenie stężenia bilirubiny;
- Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- Stężenie kwasu moczowego w surowicy;
- Ocena stężenia elektrolitów;
- Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej
- Test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- Elektrokardiografia (EKG);
- Inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.

b. Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia

- Morfologia krwi z rozmazem;
- Oznaczenia stężenia kreatyniny;
- Oznaczenie stężenia bilirubiny;
- Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- Stężenie kwasu moczowego w surowicy;
- Ocena stężenia elektrolitów;
- Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- EKG;
- Monitorowanie pod kątem wystąpienia zaburzeń poznawczych (tj. splątanie, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia pamięci i halucynacje).

c. Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia

- Badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej.

6. Ocena skuteczności

Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych badań rejestracyjnych, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na poprawę jakości życia pacjenta lub przeżycie, w tym m. in.:

- przeżycie bez progresji, zdefiniowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- przeżycie całkowite, zdefiniowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do daty śmierci.
- czas do progresji w ośrodkowym układzie nerwowym, zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia radiologicznie potwierdzonej progresji w OUN lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
- czas od daty pierwszej obiektywnej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) do pierwszego udokumentowania radiologicznej progresji choroby lub daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

7. Ocena poziomu innowacyjności

Pacjenci z guzami litymi z fuzją genów NTRK leczeni są zgodnie z przyjętymi standardami postępowania dla danego nowotworu (ze względu na jego lokalizację) i postępowanie terapeutyczne może obejmować zabiegi chirurgiczne, chemioterapię, terapię celowaną, immunoterapię, radioterapię lub połączenie tych opcji. 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, w których oczekiwany odsetek odpowiedzi wynosi $\leq 10\%$. Nowe terapie takie jak entrektynib i larotrektynib działają na fuzję genów NTRK niezależnie od histologii nowotworu.

W latach 2015–2020 w AOTMiT oceniano lek Vitrakvi (larotrektynib) we wskazaniu rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem i rekomendowany jest do finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Natomiast we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej larotrektynib otrzymał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT. Na dzień opracowywania analizy nie znajdował się na liście refundacyjnej.

Wyniki trzech badań rejestracyjnych jednoramiennych, bez komparatora wykazały, że w populacji 74 pacjentów mediana OS wyniosła 23,9 miesiąca (95% CI: 16,8, NE). Jednakże wnioskowanie w oparciu o wyniki analizy

przeżycia badania jednoramiennego obarczone są bardzo dużą niepewnością. W badaniu oceniono PFS, którego mediana wyniosła 11,2 mies. (8,0; 15,7).

Podczas badania zaobserwowano utrzymanie statusu lub poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem, natomiast odnotowano znaczne pogorszenie funkcji poznawczych podczas przyjmowania leku.

Bezpieczeństwo oceniono dla populacji zintegrowanej (N=54) z różnymi rodzajami guzów litych. Dane pochodzące z badań bez grupy kontrolnej uwzględnione w zbiorczej analizie nie są wystarczające do wyraźnego rozróżnienia oznak / objawów leżących u podstaw nowotworów złośliwych i zdarzeń niepożądanych związanych z entrekty nibem. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia jest uznawane za akceptowalne, przy medianie intensywności dawki sięgającej 96,5% i niskiej medianie liczby pominiętych dawek (n = 1). 9,1% (46/504) pacjentów przerwało kontynuację leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W populacji pediatrycznej pełna charakterystyka profilu bezpieczeństwa entrekty nibu pozostaje problematyczna, głównie ze względu na małą wielkość próby oraz dużą niejednorodność jak i brak grupy kontrolnej. Ogólnie profil bezpieczeństwa u dzieci jest zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych. Chociaż dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów w wieku 12-18 lat są skąpe, biorąc pod uwagę zagrażający życiu charakter choroby i że entrekty nib powinien być stosowany tylko wtedy, gdy nie ma zadowalających opcji leczenia, stosunek korzyści do ryzyka uznano za pozytywny w tej populacji pacjentów.

Wyniki z badania przedstawione są dla krótkiego horyzontu czasowego, główne badanie STARTRK-2 jest obecnie w toku, ponadto wielkość populacji objętej obserwacją jest niewielka a konstrukcja badania (bez grupy kontrolnej) daje ograniczone możliwości wyciągania wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku.