



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Gavreto (pralsetynib)**

**we wskazaniu:**

**w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych  
z RET-dodatnim (ang. *Rearranged During  
Transfection*, RET) zaawansowanym  
niedrobnokomórkowym rakiem płuca  
(NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem  
RET**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 10/2022

Data ukończenia: 09.02.2022 r.

---

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>2</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>5</b>
1.1 Przedmiot analizy.....	5
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	5
1.3 Ocena populacji docelowej.....	5
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych.....	6
1.5 Ocena siły interwencji.....	6
1.6 Ocena ekonomiczna.....	6
1.7 Ocena niepewności wnioskowania.....	7
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>8</b>
2.1 Informacje podstawowe.....	8
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	9
2.2.1. Przeciwwskazania.....	9
2.2.2. Diagnostyka.....	9
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>11</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego.....	11
3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	11
3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne.....	13
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	16
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	19
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	30
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	32
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych..	32
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	34
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	34
3.6 Horizon scanning.....	35
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>36</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji.....	36
4.1.1. Opis metodyki.....	36
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	37
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	37
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>38</b>
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	38
5.2 Opis badań.....	38
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	41
5.4 Ocena jakości badań.....	43
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	43
5.4.2. Opis komparatora.....	43
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	45

5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania .....	45
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	45
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	46
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	46
<b>6</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI .....</b>	<b>47</b>
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	47
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	50
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	54
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>55</b>
7.1	Dane wejściowe do modelu .....	55
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora .....	55
7.2.1.	Założenia .....	55
7.2.2.	Wyniki .....	55
7.2.3.	Podsumowanie .....	55
7.3	Model farmakoekonomiczny .....	56
7.3.1.	Założenia .....	56
7.3.2.	Dane wejściowe .....	56
7.3.3.	Wyniki .....	57
7.4	Przegląd opublikowanych analiz HTA .....	59
7.5	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	61
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej .....	62
<b>8</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>	<b>64</b>
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	64
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability) .....	64
8.3	Niepewność dodatkowych danych .....	64
8.4	Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	64
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	64
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania .....	64
<b>9</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH .....</b>	<b>65</b>
9.1	Populacja docelowa .....	65
9.2	Wskaźniki oceny efektywności .....	65
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	65
<b>10</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>66</b>
<b>11</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>67</b>
11.1	EPAR Gavreto – wybrane fragmenty .....	67
11.2	Strategie wyszukiwania .....	68
11.3	Diagramy selekcji publikacji .....	70
11.4	Strategia wyszukiwania analiz HTA .....	70
11.5	Diagram selekcji analiz HTA .....	71

---

## WYKAZ SKRÓTÓW

<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> )
<b>BOR</b>	najlepsza ogólna odpowiedź (ang. <i>Best Overall Response</i> )
<b>BSC</b>	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>CEA</b>	analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
<b>DALY</b>	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability-adjusted life year</i> )
<b>ECOG</b>	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>FISH</b>	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i> )
<b>GBD</b>	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>global burden of disease</i> )
<b>GGN</b>	górną granicę normy
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>MedDRA</b>	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NGS</b>	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i> )
<b>QALYG</b>	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>QALYs</b>	lata życia skorygowane i jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>RANO</b>	(ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i> )
<b>RECIST</b>	(ang. <i>Response Evaluation in Solid Tumors</i> )
<b>RET</b>	(ang. <i>Rearranged During Transfection</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>SAEs</b>	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i> )
<b>WAC</b>	hurtowa cena nabycia (ang. <i>Wholesale Acquisition Cost</i> )
<b>YLL</b>	utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Gavreto (kapsułki twarde; 100 mg, 60/90/120 kapsulek/opakowanie), którego substancją czynną jest pralsetynib (kod ATC: L01EX23), stosowany doustnie silny inhibitor kinazy białkowej, skierowany wybiórczo na onkogenne fuzje RET (KIF5B-RET i CCDC6-RET), zarejestrowany został w monoterapii osób dorosłych z RET-dodatnim (ang. Rearranged During Transfection, RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem RET:

- Kody ICD-10: C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9;
- Kody ICD-11: 2C25.Y & XA57M6 & XH1DU4.

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dorosłych osób z NDRP oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) z fuzją genu RET jest rzadkim podtypem tej choroby (stanowi 1–2% wszystkich NDRP). Najczęściej diagnozowany jest w zaawansowanym, nieoperacyjnym stadium, co wiąże się ze złym rokowaniem – w IV stadium 5-letni wskaźnik przeżycia waha się od 10% do <1%, a mediana czasu przeżycia wynosi 10–12 miesięcy. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia. Nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,63:1, tj. 62% chorych to mężczyźni, 38% kobiety). Stosowane dotychczas w ocenianym wskazaniu schematy leczenia to te dla NDRP bez wskazania na mutacje genowe. Od roku 2021 do obrotu na rynku UE dopuszczony jest produkt leczniczy Retsevmo (seliperkatynib), zarejestrowany w terapii celowanej zaawansowanego NDRP z fuzją genu RET u dorosłych pacjentów, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years, ), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 1845,1 (1524,6–2203,0);
- Kobiety: 1058 (832,4–1345,9);
- Mężczyźni: 2683,7 (2089,4–3366,9).

W tym:

Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 1828 (1508,5–2184,8);
- Kobiety: 1047,7 (823,1–1336,9);
- Mężczyźni: 2659,3 (2067,5–3342,3).

## 1.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowana roczna liczba nowych przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca z fuzją RET w stadium zaawansowanym wynosi 255 (130–380) pacjentów rocznie.

Lek stosowany jest do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji powyżej roku wyniosła w badaniu rejestracyjnym ok. 16 miesięcy (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 27 miesięcy) – należy spodziewać się kumulacji pacjentów w następujących latach. Szacuje się, że w pierwszym roku leczonych będzie 130 (70–190) pacjentów, w drugim 400 (200–580) pacjentów. W okresie stabilnym (od czwartego roku) populacja docelowa będzie liczyć około 590 (300–860) pacjentów rocznie.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

---

## 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne ARROW było badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (7/8 pkt.), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Gavreto jest obciążone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora.

Oszacowanie względnego efektu leczenia jest niemożliwe bez odniesienia wyników badania chociażby do danych historycznych lub porównania ich z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwoliłyby na uzyskanie dowodów o wiarygodności porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

## 1.5 Ocena siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu ARROW nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Mediana przeżycia całkowitego dla populacji skuteczności w momencie odcięcia danych (06.11.2020 r., przy szacowanej medianie obserwacji wynoszącej 17,1 miesiąca) nie została osiągnięta. Z całej badanej populacji skuteczności (n=233) 150 pacjentów uzyskało potwierdzoną odpowiedź według centralnej, niezależnej, zaślepionej komisji (pełna odpowiedź – n=11, częściowa odpowiedź – n=139), co daje odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią – BOR – równy 64,4% (95% CI: 57,9-70,5). Wg EPAR uzyskane odpowiedzi były szybkie (mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1,84 miesiąca) i trwałe (DoR  $\geq$  6 miesięcy u 68% pacjentów), ale obserwowane mediany DoR, OS, PFS nie zostały jeszcze osiągnięte (zgodnie z EPAR wyniki szacowania metodą Kaplana-Meiera są następujące: DoR=22,3 miesiąca, a PFS=16,4 miesiąca). Nie opublikowano danych dotyczących wpływu leczenia na jakość życia.

Bez grupy komparatora nie jest możliwa ocena skuteczności ocenianej technologii, a wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badania ARROW z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby, byłoby obciążone znaczną niepewnością.

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania ARROW wykazała, że wśród pacjentów z RET-dodatnim NDRP stosujących interwencję 99,3% osób doświadczyło zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 59,1% badanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano (interruption) leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 67,6%. U 55 uczestników (19,6%) z uwagi na zdarzenia niepożądane przedwcześnie zakończono (discontinuation) leczenie pralsetynibem. Z powodu progresji choroby przerwano leczenie u 10 pacjentów (3,6%). W wyniku zdarzeń niepożądanych zmarło 35 pacjentów (12,5%), z czego 2 przypadki (<1%) były związane z pralsetynibem.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia to: anemia, nadciśnienie i neutropenia. Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane to: zapalenie płuc spowodowane zakażeniem (pneumonia), progresja choroby oraz niezakaźne zapalenie płuc (pneumonitis).

Krótki czas obserwacji badanych pacjentów, tj. mediana ekspozycji na leczenie równa ok. 8 miesięcy (min=0,3; max=28,4), ograniczają precyzyjną ocenę profilu bezpieczeństwa pralsetynibu. Konieczne jest przedstawienie dalszych wyników długookresowych w zakresie profilu bezpieczeństwa z badania BLU-667-1101 oraz przedłożenie wyników randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy AcceleRET-BLU-667-2303 w celu minimalizacji niepewności i ograniczeń wnioskowania.

## 1.6 Ocena ekonomiczna

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Gavreto.

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### **PODJĘTO NATOMIAST PRÓBĘ PRZYBLIŻENIA OSZACOWAŃ EFEKTYWNOŚCI KOSZTOWEJ OCENIANEJ TECHNOLOGII PRZY NAJKORZYSTNIEJSZYCH DLA NIEJ ZAŁOŻENIACH.**

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii pralsetynibem (terapia ostatniej szansy, placebo hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, który – na podstawie dostępnych danych – estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych z badania i przy założeniu rozkładu Weibulla, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia

---

jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 2,3 (ok. 27 mies.).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio pralsetynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami, w tym BSC, a nawet placebo również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted]. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim i [redacted].

Nie odnaleziono analiz farmakoekonomicznych zagranicznych agencji HTA, aby móc porównać inkrementalny współczynnik efektywności kosztów w innych krajach.

Dla porównania, dla produktu leczniczego Retsevmo, ocenianego w ramach TLI w analogicznym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT oczekiwany LYG wyniósł 2,16, natomiast oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted]. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim i [redacted].

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. W Kanadzie, Wielkiej Brytanii i Niemczech trwa proces refundacyjny. Opublikowanie decyzji zaplanowane jest głównie na drugi kwartał 2022 r.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie I/II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepienia próba.
- Nieliczna populacja.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu.
- Brak opublikowanych danych dot. jakości życia – mimo tego dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczyłyby wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability):

Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich. Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania był inny, niż w populacji polskiej (odpowiednio: 52% i 48%).

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (w szczególności brak komparatora w badaniu rejestracyjnym) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.



## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Gavreto 100 mg, kapsułki twarde, 60 kapsułek, EAN: 07613326044813 Gavreto 100 mg, kapsułki twarde, 90 kapsułek, EAN: 07613326044820 Gavreto 100 mg, kapsułki twarde, 120 kapsułek, EAN: 07613326044806
<b>Substancja czynna</b>	pralsetynib
<b>Oceniane wskazanie</b>	W monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z RET-dodatnim (ang. <i>Rearranged During Transfection</i> , RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem RET. Kod ICD-10: <b>C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9</b> Kod ICD-11: 2C25.Y & XA57M6 & XH1DU4
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Gavreto należy potwierdzić obecność fuzji genu RET przy użyciu zwalidowanego testu.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	brak
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego Gavreto wynosi 400 mg pralsetyn bu raz na dobę na pusty żołądek. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania</b>	Pralsetynib jest silnym inhibitorem kinazy białkowej, skierowanym wybiórczo na onkogenne fuzje RET (KIF5B-RET i CCDC6-RET). W przypadku NDRP fuzje RET są jednymi z głównych czynników onkogennych. W warunkach in vitro pralsetynib hamował kilka onkogennych RET fuzji kinaz silniej niż kinaz niedocelowych w stężeniach istotnych klinicznie, (np. z 81-krotną selektywnością w stosunku do VEGFR2). Pralsetynib wykazywał działanie przeciwnowotworowe w hodowlach komórkowych oraz modelach implantacji guzów zwierzęcych reprezentujących wiele typów nowotworów z omijającymi, onkogennymi fuzjami RET (KIF5B-RET, CCDC6-RET).
<b>Grupa ATC</b>	Leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy białkowej, kod ATC: <b>L01EX23</b>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania: <ul style="list-style-type: none"><li>• Złożenie wyników oceny skuteczności u pacjentów z badania BLU-667-1101 – do 31.12.2022 r.</li><li>• Złożenie wyników badania BLU-667-2303 – do 31.10.2026 r.</li></ul>
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	18.11.2021 r. Gavreto 100 mg, kapsułki twarde, 60 kapsułek – EU/1/21/1555/001 Gavreto 100 mg, kapsułki twarde, 90 kapsułek/ – EU/1/21/1555/002 Gavreto 100 mg, kapsułki twarde, 120 kapsułek – EU/1/21/1555/003
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Gavreto, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 17.01.2022].



---

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, przeciwwskazaniami do stosowania leku Gavreto są nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: hypromeloza, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia przeżelowana, wodorowęglan sodu, kwas cytrynowy, stearynian magnezu, błękit brylantowy FCF (E133), dwutlenek tytanu (E171) oraz składniki czarnego tuszu na kapsułkach – szelak, glikol propylenowy (E1520), wodorotlenek potasu, dwutlenek tytanu (E171).

Należy unikać jednoczesnego stosowania pralsetynibu ze znanymi silnymi inhibitorami CYP3A4 lub połączeniem inhibitora P-gp i silnego inhibitora CYP3A4.

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Gavreto, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia pralsetynibem powinna obejmować:

- potwierdzenie obecności fuzji genu RET – zwalidowany test (np. przy użyciu technologii sekwencjonowania nowej generacji (ang. next generation sequencing, NGS) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescent in situ hybridization, FISH);
- aktywność AIAT i AspAT,
- stężenie elektrolitów w surowicy,
- wykluczenie niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego – kontrola ciśnienia tętniczego krwi,
- EKG (długość odstępu QTcF powinna wynosić  $\leq 470$  ms),
- wykluczenie ciąży – test ciążowy.

*Komentarz analityków:*

*Na podstawie informacji zawartych w EPAR Gavreto oraz publikacji Gainor 2021<sup>1</sup>, opisującej badanie rejestracyjne, w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):*

- *badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 lub RANO w zależności od sytuacji klinicznej.*

*Obecność fuzji genu RET w badaniu rejestracyjnym była potwierdzana przy użyciu technologii sekwencjonowania nowej generacji (ang. next generation sequencing, NGS), fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescent in situ hybridization, FISH) lub innych, niesprecyzowanych w dostępnych źródłach.*

#### 2.2.1.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Gavreto, monitorowanie podczas leczenia pralsetynibem powinno uwzględniać:

- aktywność AIAT i AspAT – co dwa tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, następnie co miesiąc oraz zgodnie z zaleceniami klinicznymi;
- stężenie elektrolitów w surowicy – u wszystkich pacjentów pod koniec pierwszego tygodnia i pierwszego miesiąca leczenia pralsetynibem, a następnie okresowo, zgodnie z zaleceniami, jak i w zależności od obecności innych czynników ryzyka (np. współistniejącej biegunki, wymiotów, nudności, jednoczesnego stosowania leków);
- ciśnienie tętnicze – po 1. tygodniu leczenia, a następnie raz w miesiącu oraz zgodnie z zaleceniami klinicznymi;
- EKG – u wszystkich pacjentów pod koniec pierwszego tygodnia i pierwszego miesiąca leczenia pralsetynibem, a następnie okresowo, zgodnie z zaleceniami, jak i w zależności od obecności innych czynników ryzyka (np. współistniejącej biegunki, wymiotów, nudności, jednoczesnego stosowania leków).

---

<sup>1</sup>Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al., Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):959-969. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3. Epub 2021 Jun 9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):e347.

---

*Komentarz analityków:*

*Na podstawie informacji zawartych w EPAR Gavreto oraz publikacji Gainor 2021, opisującej badanie rejestracyjne, w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):*

- *badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 lub RANO w zależności od sytuacji klinicznej.*

*Zgodnie z publikacją Gainor 2021, obrazowanie TK lub MRI u chorych z RET-dodatnim NDRP, leczonych pralsetynibem, wykonywane było wg następującego schematu<sup>2</sup>:*

- *w punkcie początkowym dla wszystkich znanych miejsc objętych chorobą/przerzutami,*
- *średnio co ok. 8 tygodni w trakcie leczenia,*
- *co 3–4 miesiące u pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, bez progresji choroby.*

---

<sup>2</sup>Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al., Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):959-969. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3. Epub 2021 Jun 9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):e347.

---

### 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Gavreto stosowany jest we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z RET-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nieleczonych wcześniej inhibitorem RET, klasyfikowanym jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: rak tchawicy, oskrzeli i płuca C33, C34-C34.92, Z12.2, Z80.1 – Z80.2, Z85.1-Z85.20. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 78,1/100 tys. ludności (95% CI: 65,4-92,9) nowych przypadków, chorobowość związana z Rak tchawicy, oskrzeli i płuca C33, C34-C34.92, Z12.2, Z80.1-Z80.2, Z85.1-Z85.20 wynosiła odpowiednio 78,8 na 100 tys. ludności (95% CI: 65,8-94,0) u obu płci.

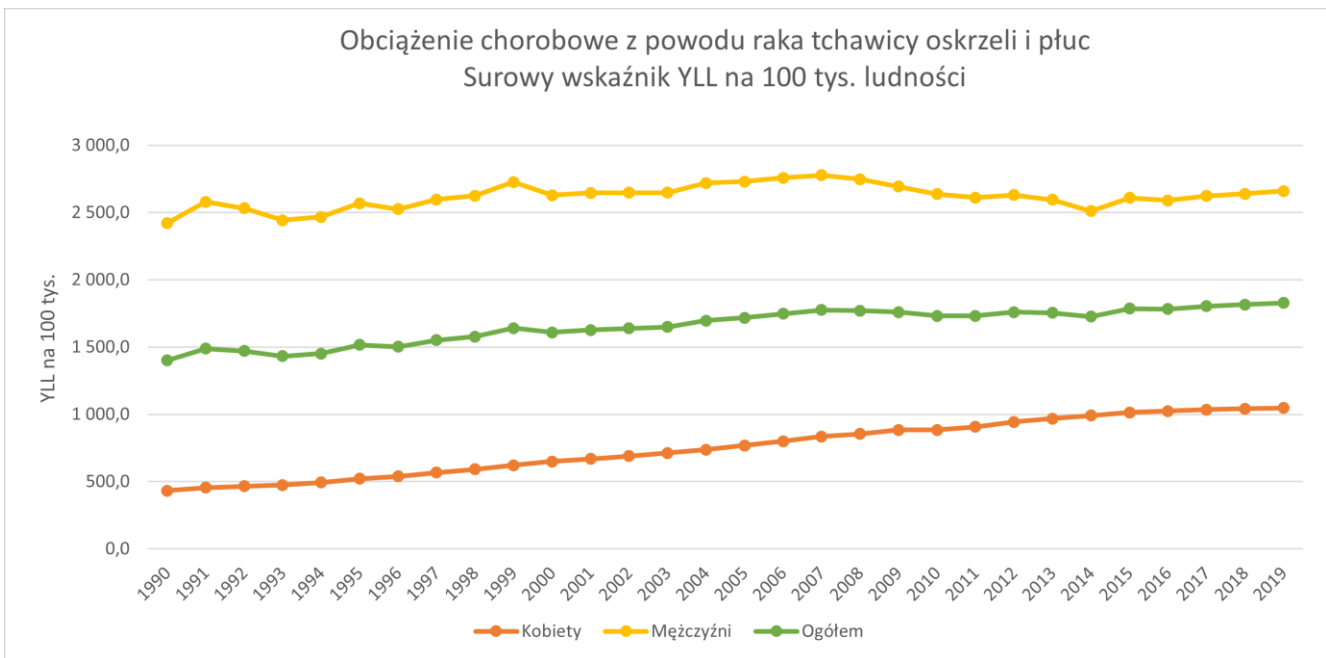
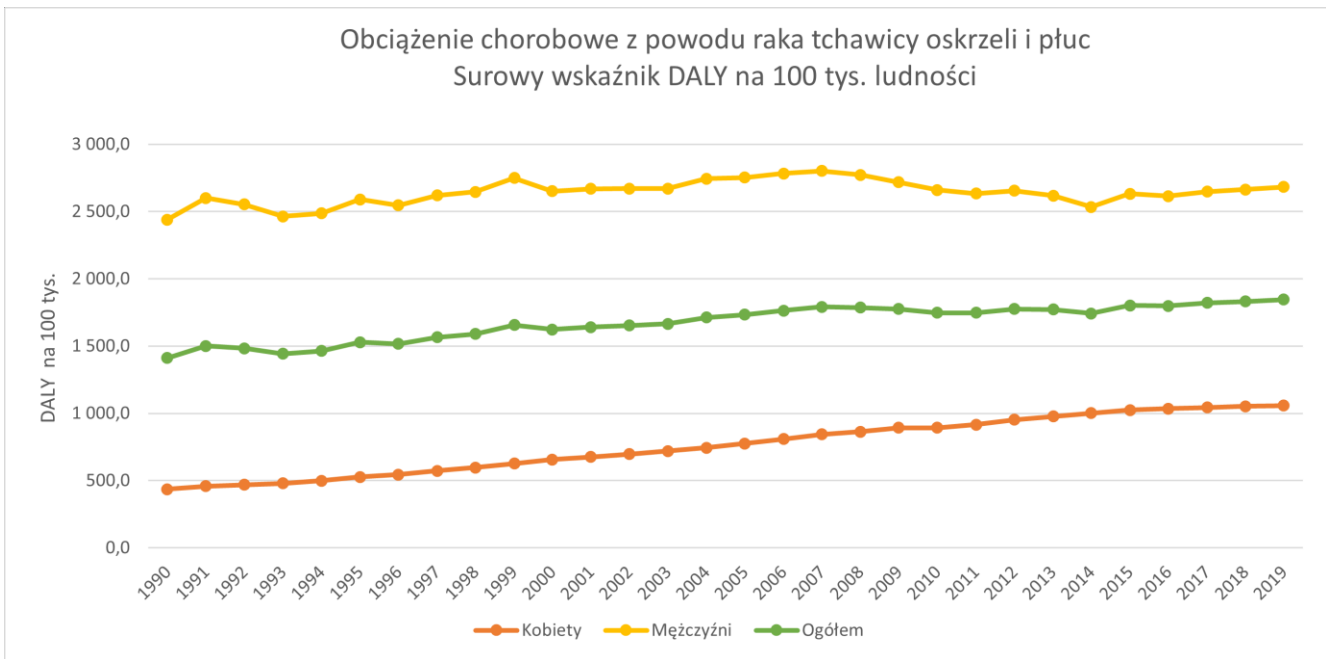
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years.), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
  - Ogółem: 709 154,4 (585 977,9 - 846 722,8);
  - Kobiety: 209 754,9 (165 023,1 - 266 829,9);
  - Mężczyźni: 499 399,5 (388 812,2 - 626 534,7).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
  - Ogółem: 702 584,7 (579 778,4 - 839 729,5);
  - Kobiety: 207 717,7 (163 187,6 - 265 054,7);
  - Mężczyźni: 494 867,0 (384 736,8 - 621 947,5).

Wykres trendu dla DALY i YLL przedstawiono na Wykres 1, a bezwzględne wartości DALY i YLL szacowane dla roku 2019 dla osób z rakiem tchawicy, oskrzeli i płuca przedstawia Tabela 3.



Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp: 24–27.01.2022].

**Wykres 1. DALYs oraz YLLs z powodu raka tchawicy, oskrzeli i płuc w Polsce w latach 1990–2019**

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności dla raka tchawicy, oskrzeli i płuca zostały oszacowane w zależności od faz choroby, a ich średnie wartości dla poszczególnych faz przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Rak tchawicy, oskrzeli i płuc	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.57 (0.391-0.727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.591 (0.414-0.743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.631 (0.456-0.782)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24-27.01.2022].

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z rakiem tchawicy, oskrzeli i płuca

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	207 717,7	494 867,0	702 584,7
DALY	209 754,9	499 399,5	709 154,4

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24-27.01.2022].

#### Podsumowanie:

Wskaźniki DALYs oraz YLLs należy traktować jako orientacyjne z uwagi na ograniczone możliwości bazy GBD, w której nie ma informacji o obciążeniu chorobowym w specyficznym wskazaniu, jakim jest NDRP z obecnością fuzji genu RET. GBD 2019 uwzględnia jednostkę chorobową poszerzoną w stosunku do ocenianej, tj. rak tchawicy, oskrzeli i płuc – dotyczy ona bardziej ogólnej populacji.

#### 3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Rak niedrobnokomórkowy płuca, NDRP, (ICD-10: C34.1 Nowotwór złośliwy płata górnego płuca lub oskrzela płatowego górnego, C34.2 Nowotwór złośliwy płata środkowego płuca lub oskrzela płatowego środkowego, C34.3 Nowotwór złośliwy płata dolnego płuca lub oskrzela płatowego dolnego, C34.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca, C34.9. Nowotwór złośliwy oskrzela lub płuca, umiejscowienie nieokreślone).

ICD-11: 2C25.Y & XA57M6 & XH1DU4 Inne określone nowotwory złośliwe oskrzela lub płuca/ Płuco/ Niedrobnokomórkowy rak (Other specified malignant neoplasms of bronchus or lung/ Lung/ Non-small cell carcinoma).

#### Etiologia

Najczęstszymi czynnikami ryzyka dla raka płuca są: narażenie na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego (palenie bierne i czynne) oraz niektóre fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe (m.in. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) i genetyczne<sup>3</sup>.

Chociaż palenie tytoniu i narażenie na zanieczyszczenie powietrza na zewnątrz są znanymi czynnikami ryzyka dla NDRP, to mogą one nie być już tak predykcyjne w stosunku do pacjentów z NDRP z obecną fuzją genu RET.

<sup>3</sup>Wytyczne PTOK 2019: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_03\\_Nowotwory\\_pluca\\_i\\_oplucnej\\_20190517.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf) [dostęp: 21.12.2021].

Wg informacji z EPAR Gavreto<sup>4</sup> wynika, że choroba ta jest identyfikowana wśród młodszej populacji osób dorosłych i wśród niepalących.

## Rozpoznanie

Analiza wytycznych praktyki klinicznej w zaawansowanym NDRP wskazuje, jak ważna jest diagnostyka zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego. W przypadku konieczności potwierdzenia obecności rearanżacji (fuzji) i mutacji genu RET rekomendowanymi przez ESMO 2021 badaniami molekularnymi są: fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. fluorescent in-situ hybridization, FISH) i sekwencjonowanie RNA za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (ang. RNA sequencing by next-generation sequencing, RNA-seq NGS), które wykazują najwyższą czułość i swoistość w wykrywaniu rearanżacji i mutacji RET. Do stosowania w badaniach przesiewowych ESMO zaleca metodę sekwencjonowania DNA za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (ang. DNA sequencing by next-generation sequencing, DNA-seq NGS)<sup>5</sup>.

W wytycznych ESMO 2021 zalecane są dwa schematy testowania<sup>6</sup>:

- Scenariusz A: W przypadku pacjentów z NDRP, z dostępnym materiałem tkankowym utrwalonym w formalinie i zatopionym w bloczku parafinowym (ang. formalin-fixed, paraffin-embedded, FFPE) zaleca się wykonanie NGS. Jeśli NGS nie jest dostępny, wskazany jest FISH lub real-time PCR w zależności od dostępności, kosztu i/lub ilości komórek nowotworowych. W przypadku negatywnego wyniku badania (FISH lub RT-PCR), zaleca się wykonanie panelu NGS.

ESMO sugeruje stosowanie wielogenowego NGS do oceny alteracji, w tym fuzji RET w NDRP. Nie zaleca się badania immunohistochemicznego (IHC).

- Scenariusz B: W przypadku pacjentów z NDRP, bez materiału tkankowego FFPE lub jeśli jest on niewystarczający, zaleca się wykonanie płynnej biopsji (panel NGS na próbce wolnokrążącego kwasu nukleinowego (ang. cell-free nucleic acid NGS panel)) w celu zbadania alteracji RET. Jeśli zmiana RET nie została wykryta w płynnej biopsji, to nadal wymagane jest badanie tkanki guza w celu ostatecznego wykluczenia możliwości fuzji RET.

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo. Objawy ogólnoustrojowe występują późno: postępujący ubytek masy ciała i osłabienie. W przypadku miejscowego wzrostu raka objawy obejmują: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, krwiotłucie, nawracające zapalenia płuc; w zależności od umiejscowienia guza – zespół żyły głównej górnej, ból opłucnowy, ból barku i zespół Hornera, zaburzenia rytmu serca, chrypka, dysfagia; w zaawansowanych stadiach choroby objawy przedmiotowe zmian w płucach. Objawy związane z przerzutami to m.in. powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, szyjnych lub pachowych, ból kości; w razie przerzutów w obwodowym układzie nerwowym – ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne, zmiany zachowania i zaburzenia osobowości; w razie przerzutów w wątrobie – jej powiększenie, ból w nadbrzuszu, nudności, żółtaczka. Z zespołów paranowotworowych wymienić można m.in. endokrynologiczne (zespół Cushinga, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny - SIADH, zespół rakowiaka, hiperkalcemia, itp.), nerwowo-mięśniowe (neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, zapalenie wielomięśniowe), skórne (rogowacenie ciemne, zapalenie skórno-mięśniowe, SLE – toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa), kostne (osteopatia przerostowa, palce pałeczkowate), naczyniowe (wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia), hematologiczne (niedokrwistość, DIC – zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego)<sup>7</sup>.

Nowotwory NDRP z fuzją genu RET nie mają tendencji do posiadania innych mutacji kierujących oraz są zwykle diagnozowane wśród niepalących i młodszych osób dorosłych w porównaniu do ogólnej populacji chorych na NDRP<sup>8</sup>.

Objawy towarzyszące NDRP stanowią znaczące obciążenie dla pacjentów i wymagają leczenia, np. kaszel, duszność, utrata masy ciała, ból w klatce piersiowej, przewlekła obturacyjna choroba płuc, bóle kości, bóle głowy, niedokrwistość i zespoły paranowotworowe. Większość pacjentów z NDRP ma nieoperacyjną chorobę

<sup>4</sup>EPAR Gavreto, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 20.01.2022].

<sup>5</sup> Parums DV. Editorial: 2021 European Society for Medical Oncology (ESMO) Recommendations on Laboratory Diagnostics for RET Gene Fusions and Mutations: A New Era in Targeted Therapy for RET-Altered Solid Tumors. Med Sci Monit. 2021 May 24;27:e933206. doi: 10.12659/MSM.933206. PMID: 34024902; PMCID: PMC8162049

<sup>6</sup> C. Belli, ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research, Ann Oncol. 2021 Mar; 32(3):337-350.

<sup>7</sup> Interna Szczeklika <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>, [dostęp: 21.12.2021].

<sup>8</sup> EPAR Gavreto, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 20.01.2022].



---

w zaawansowanym stadium. Rokowania są złe – nieleczony NDRP powoduje śmierć średnio 9,4 miesiąca od postawienia diagnozy, w IV stadium choroby wskaźnik 5-letniego przeżycia waha się od 10% do <1%<sup>9</sup> a mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy<sup>10</sup>.

W przypadku NDRP, w tym gruczolakoraków płuc, nie odnotowano istotnych różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby (PFS) lub całkowitym przeżyciu (OS) pomiędzy nieleczonymi pacjentami z guzami RET-dodatnimi i RET-ujemnymi<sup>11</sup>.

### **Epidemiologia<sup>12</sup>**

Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) stanowi średnio 85% wszystkich raków płuca. NDRP są względnie mało podatne na chemioterapię<sup>13</sup>. Wyróżnia się 3 rodzaje raków niedrobnokomórkowych: gruczolowy (najczęściej występujący zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn; w Europie, stanowi do 68% NDRP), płaskonabłonkowy (25 – 30% wszystkich raków płuca) oraz wielkokomórkowy (5-10% wszystkich raków płuca). 70% nowych przypadków jest diagnozowanych w stadium zaawansowanym<sup>14</sup>.

Chorobowość (dot. raka tchawicy, oskrzeli i płuc; GBD 2019) wynosi w Polsce 30 292,81, a zapadalność waha się od 39,24/100 tys. na świecie; 77,69/100 tys. w USA; 107,52/100 tys. w centralnej Europie i 112,26/100 tys. w Polsce<sup>15</sup>. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia – choć pierwsze diagnozy pojawiają się już u 30-latków<sup>16</sup>. Choroba występuje częściej u mężczyzn – wg szacunków WHO<sup>17</sup> w roku 2020 stosunek ten wynosi w Polsce 1,63:1, a prognozowany na 2040 r. wynosi 1,86:1; na przestrzeni lat zauważalny jest trend rosnącej zapadalności na raka płuc wśród kobiet.

Szacuje się (wg EPAR), że zaburzenia genetyczne dotyczące fuzji genu RET będzie nosiło około 1–2% chorych na NDRP. Fuzje genu RET są typowo stwierdzane w histologii gruczolakoraka – sporadycznie również w raku płaskonabłonkowym. W Europie w roku 2019 ok. 500 tys. pacjentów zachorowało na raka płuc. Zakładając, że 90% nowych przypadków to NDRP (450 tys.), a fuzje genu RET dotyczą 1–2% tych chorych, oczekuje się, że częstość nowych przypadków NDRP z fuzją genu RET wyniesie od 4 500–9 000 na rok.

### **Aktualne postępowanie medyczne**

#### Wg EPAR:

Pacjenci z NDRP z fuzją genu RET pomimo, iż mają zidentyfikowaną mutację genu, aktualnie leczeni są tym samym standardem, co pacjenci z NDRP bez mutacji. Standardem ogólnoustrojowego leczenia pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP bez mutacji kierujących jest chemioterapia cytotoksyczna oparta na związkach platyny i/lub immunoterapia z inhibitorem punktów kontrolnych. Obecnie rekomendowane schematy po progresji choroby po leczeniu na bazie związków opartych na platynie to: monoterapia inhibitorami immunologicznych punktów końcowych, chemioterapia z wykorzystaniem pojedynczego leku lub docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem. W przypadku opornych na leczenie pacjentów po zastosowaniu tych opcji terapeutycznych, dalszą terapią jest najlepsza opieka wspomagająca lub udział w badaniu klinicznym.

Warto dodać, że w lutym 2021 roku lek Retsevmo (selperkatynib) został zarejestrowany przez EMA we wskazaniach: NDRP z obecnością fuzji genu RET, rak tarczycy z obecnością fuzji RET i rak rdzeniasty tarczycy z mutacją RET.

#### Wg PTOK 2019:

W polskich wytycznych brak jest odniesień do ocenianej technologii – wytyczne były opublikowane przed datą rejestracji leku.

---

<sup>9</sup>EPAR Retsevmo, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 20.02.2022].

<sup>10</sup> Interna Szczeklika [dostęp: 20.12.2021].

<sup>11</sup> Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, Luo X, Wang L, Li H, Zhang Y, Li F, Lu Y, Lu Q, Xu J, Garfield D, Shen L, Ji H, Pao W, Sun Y, Chen H. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 10;30(35):4352-9. doi: 10.1200/JCO.2012.44.1477. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23150706.

<sup>12</sup>EPAR Gavreto, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 20.02.2022].

<sup>13</sup> Interna Szczeklika [dostęp: 20.12.2021].

<sup>14</sup> ESMO 2014, [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34808-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34808-2/fulltext) [dostęp: 31.01.2022].

<sup>15</sup> GBD 2019, <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24.01.2022].

<sup>16</sup> [https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/age\\_specific?populations=61600&sexes=1\\_2&cancers=11&multiple\\_populations=1&mode=population&group\\_populations=0&multiple\\_cancers=0&years=2012&hide\\_tab\\_age\\_specific\\_numbers=0&age\\_start=0&key=age\\_specific\\_rate&age\\_end=16](https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/age_specific?populations=61600&sexes=1_2&cancers=11&multiple_populations=1&mode=population&group_populations=0&multiple_cancers=0&years=2012&hide_tab_age_specific_numbers=0&age_start=0&key=age_specific_rate&age_end=16) [dostęp: 22.12.2021].

<sup>17</sup> WHO/IARC <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/> [dostęp: 21.12.2021].



NDRP – IV stopień:

Leczenie ma charakter paliatywny – w zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć CHT, leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib), ALK (kryzotynib) i ROS1 (niwolumab, pembrolizumab), immunoterapii, paliatywnej RT lub leczenie objawowe; u chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest **leczenie ukierunkowanie molekularnie**;

- Pierwsza linia leczenia systemowego:
  - CHT (cisplatyna + etopozyd/winorelbina/gemcytabina/docetaksel/paklitaksel/ pemetreksed; u chorych z przeciwwskazaniami karboplatyna zamiast cisplatyny);
  - leczenie ukierunkowane molekularnie (brak wytycznych w stosunku do fuzji genu RET);
  - immunoterapia.
- Druga linia leczenia systemowego:
  - CHT (docetaksel lub pemetreksed – u chorych bez zaburzeń genów EGFR, ALK i ROS1 oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT),
  - leczenie ukierunkowane molekularnie (docetaksel + nintedanib; mutacja w EGFR - inhibitory kinazy tyrozynowe I lub II generacji, jeśli chorzy nie otrzymywali tych leków we wcześniejszej linii/ ozymertynib, gdy doszło do progresji po pierwszej linii leczenia po użyciu inhibitorów I lub II generacji; mutacja ALK i ROS1 – kryzotynib);
  - immunoterapia (niwolumab lub pembrolizumab);
  - paliatywna RT;
  - postępowanie objawowe.

Podsumowanie:

Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) z fuzją genu RET jest rzadkim podtypem tej choroby (stanowi 1–2% wszystkich NDRP). Najczęściej diagnozowany jest w zaawansowanym, nieoperacyjnym stadium, co wiąże się ze złym rokowaniem – w IV stadium 5-letni wskaźnik przeżycia waha się od 10% do <1%, a mediana czasu przeżycia wynosi 10–12 miesięcy. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia. Nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,63:1, tj. 62% chorych to mężczyźni, 38% kobiety). Stosowane dotychczas w ocenianym wskazaniu schematy leczenia to te dla NDRP bez wskazania na mutacje genowe. Od roku 2021 do obrotu na rynku UE dopuszczony jest produkt leczniczy Retsevmo (selperkatynib), zarejestrowany w terapii celowanej zaawansowanego NDRP z fuzją genu RET u dorosłych pacjentów, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

### 3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Gavreto

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat	4.1 Wskazanie: W leczeniu pacjentów dorosłych.
Faza I badania: Występowanie histopatologicznie udokumentowanego, ostatecznie zdiagnozowanego, nieoperacyjnego, zaawansowanego guza litego. U wszystkich pacjentów przyjmujących dawkę $>120$ mg oraz osób będących w rozszerzonej fazie I badania, musi występować rak rdzeniasty tarczycy (ang. <i>medullary thyroid cancer</i> , MTC) lub guz lity z mutacją genu RET stwierdzone na podstawie miejscowej oceny tkanki guza i/lub badania krwi.	Brak odniesienia w ChPL.
Faza II badania: U wszystkich pacjentów (z wyjątkiem osób z grupy 3, 4 i 9) muszą występować guzy lite z onkogeną fuzją lub mutacją genu RET (z wyłączeniem mutacji synonimicznych, mutacji typu frameshift i mutacji nonsensowych), potwierdzoną miejscowym badaniem guza lub krążącego we krwi kwasu nukleinowego guza (sekwencjonowanie nowej generacji, hybrydyzacja fluorescencyjna in situ, inne): <ul style="list-style-type: none"><li>○ Grupa pierwsza: u pacjentów musi występować histopatologicznie udokumentowany, definitywnie zdiagnozowany, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP z fuzją genu RET, leczony wcześniej chemioterapią opartą na związkach platyny.</li></ul>	4.1 Wskazanie: Produkt leczniczy Gavreto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z RET-dodatnim (ang. <i>Rearranged During Transfection</i> , RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem RET. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: Dobór pacjentów do leczenia RET-dodatniego zaawansowanego NDRP powinien zostać przeprowadzony na podstawie zwalidowanego testu.

Badanie rejestracyjne	ChPL
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Grupa druga: u pacjentów musi występować histopatologicznie udokumentowany, definitywnie zdiagnozowany, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP z fuzją genu RET, nieleczony wcześniej chemioterapią opartą na związkach platyny, w tym guzy niepoddawane wcześniej żadnej terapii systemowej. Wcześniejsza chemioterapia oparta o związki platyny jest dozwolona jedynie w schemacie terapii neo- i adjuwantowej, jeśli ostatnia dawka platyny została przyjęta przez pacjenta na 4 i więcej miesięcy przed pierwszym podaniem badanego leku.</li> </ul>	
<p>Występowanie guzów nieoperacyjnych. Jedynie w przypadku pacjentów będących w fazie I badania musi nastąpić progresja choroby po zastosowaniu standardowej terapii lub brak odpowiedniej odpowiedzi na leczenie lub nietolerancja przyjmowanych leków lub stwierdzenie przez badacza, że podawanie standardowej terapii nie jest właściwe lub standardowa terapia dla danego przypadku nie istnieje.</p>	<p>4.1 Wskazanie: Produkt leczniczy Gavreto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z RET-dodatnim (ang. Rearranged During Transfection, RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem RET.</p> <p>4.2 Dawkowanie i sposób podawania: Dobór pacjentów do leczenia RET-dodatniego zaawansowanego NDRP powinien zostać przeprowadzony na podstawie zwalidowanego testu.</p>
<p>W fazie II badania u pacjentów musi występować choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</p>	<p>4.2 Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.</p>
<p>Wyrażenie zgody pacjenta na dostarczenie próbki tkanki guza (archiwalnej, jeśli jest dostępna, bądź z najnowszej biopsji) w celu potwierdzenia statusu RET oraz skłonność do rozważenia wykonania biopsji guza w trakcie leczenia, jeśli badacz uzna to za bezpieczne i medycznie wykonalne.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Stan sprawności pacjenta wg ECOG wynoszący 0–1.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
Kryteria wykluczenia/ monitorowanie leczenia	
<p>Występowanie w nowotworze pacjenta pierwotnej mutacji sterującej innej niż RET. Na przykład: NDRP z mutacją celowaną w EGFR, ALK, ROS1 lub BRAF.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL.</p>
<p>Zaburzenia hematologiczne i/lub czynności narządów wydzielania wewnętrznego.</p>	<p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Podczas stosowania produktu leczniczego Gavreto mogą wystąpić ciężkie, w tym śmiertelne, zdarzenia krwotoczne. U pacjentów, u których wystąpiło zagrażające życiu lub nawracające ciężkie krwawienie, należy trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego Gavreto</p> <p>4.2 Dawkowanie i sposób podawania: U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita <math>\leq</math> górnej granicy normy [GGN] i AspAT <math>&gt;</math> GGN lub bilirubina całkowita <math>&gt;</math> 1 do 1,5 x GGN i każda wartość AspAT) nie jest zalecane dostosowanie dawki. Pralsetyn bu nie badano u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby, dlatego nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.</p>
<p>QTcF <math>&gt;</math> 470 msek lub występowanie (u pacjenta lub jego rodziny) zespołu wydłużonego QT lub zaburzeń rytmu serca typu <i>Torsades de pointes</i> w wywiadzie.</p>	<p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Gavreto w badaniach klinicznych, obserwowano wydłużenie odstępu QT. Dlatego u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Gavreto wartość odstępu QT powinna być <math>\leq</math> 470 ms i stężenie elektrolitów w surowicy powinno być w granicach normy. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gavreto oraz w jego trakcie należy skorygować hipokaliamię, hipomagnezemię i hipokalcemię. Należy monitorować 7 elektrokardiogram (EKG) i stężenie elektrolitów w surowicy pod koniec pierwszego tygodnia i pierwszego miesiąca leczenia produktem leczniczym Gavreto, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, również w zależności od obecności innych czynników ryzyka (np. współistniejącej biegunki, wymiotów, nudności, jednoczesnego stosowania leków). Należy zachować ostrożność podczas stosowania pralsetynibu u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie.</p>
<p>Obecność znaczącej, niekontrolowanej choroby układu sercowo-naczyniowego.</p>	<p>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Gavreto u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Istniejące wcześniej nadciśnienie tętnicze należy odpowiednio kontrolować przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gavreto. Monitorowanie ciśnienia krwi jest zalecane po 1 tygodniu, a następnie co najmniej raz w miesiącu</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
	oraz zgodnie z zaleceniami klinicznymi. Należy rozpocząć lub odpowiednio dostosować terapię przeciwnadciśnieniową. Leczenie produktem leczniczym Gavreto należy przerwać, zmniejszyć dawkę lub trwale zakończyć w zależności od nasilenia nadciśnienia tętniczego obserwowanego podczas leczenia produktem leczniczym Gavreto.
Występowanie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) związanych z postępującymi objawami neurologicznymi lub wymagających zwiększenia przyjmowanej dawki kortykosteroidów w celu kontroli choroby.	Brak odniesienia w ChPL.
Obecność klinicznie objawowejILD lub śródmiąższowego zapalenia płuc, w tym popromiennego zapalenia płuc.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne przypadki zapalenia płuc/ILD u pacjentów, którzy otrzymywali pralsetynib w badaniach klinicznych. Z badań klinicznych wykluczono pacjentów, u których wystąpiły kliniczne objawy zapalenia płuc lubILD.
Wcześniejsze przyjmowanie następujących terapii przeciwnowotworowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Jakiegokolwiek ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej (z wyjątkiem immunoterapii lub innych terapii przeciwciałami) oraz wszystkich form radioterapii w ciągu 14 dni lub 5 półokresów przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Podawanie BLU667 można rozpocząć w okresach przerwy w leczeniu, jeżeli badacz uzna, że jest to bezpieczne i leży w najlepszym interesie pacjenta, po uzyskaniu uprzedniej zgody sponsora.</li> <li>o Jakiegokolwiek immunoterapii lub innej terapii przeciwciałami w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (przed rozpoczęciem badania BLU-667 objawy toksyczności związane z układem odpornościowym muszą ustąpić do stopnia &lt;2).</li> </ul>	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze leczenie selektywnym inhibitorem RET, takim jak LOXO-292 (selperkatyn b, Retsevmo).	Brak odniesienia w ChPL.
Występowanie innego pierwotnego nowotworu złośliwego, który został zdiagnozowany lub wymagał terapii (z wyjątkiem podtrzymującej terapii antyhormonalnej) w ciągu ostatniego roku w wywiadzie.	Brak odniesienia w ChPL.
Ciąża, karmienie piersią lub niechęć do stosowania antykoncepcji.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Podczas leczenia produktem leczniczym Gavreto i przez co najmniej 1 tydzień po podaniu ostatniej dawki, mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną antykoncepcję. Kobiety w wieku rozrodczym należy doradzić, aby unikały zajścia w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Gavreto. Podczas leczenia pralsetynibem u kobiet jest wymagana wysoce skuteczna niehormonalna metoda antykoncepcji, ponieważ pralsetynib może unieczynniać hormonalne środki antykoncepcyjne. Jeśli hormonalna metoda antykoncepcji jest nieunikniona, w połączeniu z metodą hormonalną musi zostać zastosowana prezerwatywa. Należy kontynuować stosowanie skutecznej antykoncepcji przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.  4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gavreto należy zweryfikować stan ciąży kobiet w wieku rozrodczym. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną niehormonalną antykoncepcję podczas leczenia i przez co najmniej 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Gavreto. Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem leczniczym Gavreto i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Gavreto. Nie należy stosować produktu leczniczego Gavreto w czasie ciąży, o ile stan kliniczny pacjentki nie wymaga leczenia pralsetynibem. Karmienie piersią powinno zostać przerwane podczas leczenia produktem leczniczym Gavreto i na czas 1 tygodnia po przyjęciu ostatniej dawki.

Podsumowanie:

Wskazanie rejestracyjne jest zgodne z kryteriami kwalifikacji do badania rejestracyjnego w zakresie charakterystyki molekularnej guza i zaawansowania choroby/ obecności przerzutów, nie uwzględnia jednak oceny ECOG 0–1 – ogólny stan pacjentów w badaniu klinicznym był prawdopodobnie lepszy niż w populacji ogólnej chorych na NDRP. Charakterystyka Produktu Leczniczego nie odnosi się także do niektórych kryteriów wykluczenia zastosowanych w badaniu ARROW, m.in. występowania w nowotworze pacjenta pierwotnej mutacji sterującej innej niż RET (np. w EGFR, ALK, ROS1 lub BRAF) oraz występowania przerzutów do OUN.

### 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://www.asco.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.01.2022 r. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2019, Polska <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_opiucnej_20190517.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_opiucnej_20190517.pdf</a></p>	<p><b><u>Pierwsza linia leczenia:</u></b></p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii, zostały jednak wydane przed datą jej rejestracji.</p> <p><b>Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach IIIA (chorzy nieoperacyjni) oraz IIIB</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważać wyłącznie u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (II, B).</li><li>• Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest radykalna radiochemioterapia lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — wyłączna radioterapia (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia po stronie guza) (I, A).</li><li>• Chorzy na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca umiejscowionego w górnym otworze klatki piersiowej powinni być poddawani resekcji poprzedzonej radiochemioterapią lub, jeśli resekcja jest niemożliwa, wyłącznej radiochemioterapii (III, A).</li><li>• U chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości przeprowadzenia równoczesnej radiochemioterapii (I, A).</li><li>• Schematy chemioterapii stosowanej w ramach skojarzonej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca powinny zawierać cisplatinę (I, A).</li><li>• Nie ma uzasadnienia stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii (I, A).</li><li>• U chorych poddanych radykalnej równoczesnej radiochemioterapii, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworu, istnieją wskazania do zastosowania uzupełniającej immunoterapii durwalumabem (I, A).</li></ul> <p><b>Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</li><li>• Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek powinni w pierwszej linii leczenia otrzymywać pembrolizumab (I, A).</li><li>• Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia bez obecności mutacji genu EGFR i niższą niż 50% ekspresją PD-L1 powinni w pierwszej linii leczenia otrzymywać chemioterapię (dwulekowe schematy z cisplatiną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatiną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach</li><li>• klinicznych) (I, A).</li><li>• U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).</li></ul> <p><b><u>Dalsze linie leczenia:</u></b></p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii, zostały jednak wydane przed datą jej rejestracji.</p> <p><b>Rekomendacje leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV (wybrano rekomendacje dotyczące chemioterapii drugiej linii):</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych na uogólnionego nie drobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</li> <li>• Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK (kryzotylinb w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A).</li> </ul>
<p><b>ESMO 2020, Europa</b>  <a href="https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer">https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer</a></p>	<p><b>Pierwsza linia leczenia:</b></p> <p>Strategia leczenia powinna brać pod uwagę histologię, patologię molekularną, wiek, stopień sprawności, choroby współistniejące i preferencje pacjenta.  <i>The treatment strategy should consider the histology, molecular pathology, age, PS, comorbidities and the patient's preferences.</i></p> <p>Terapię systemową należy zaproponować wszystkim pacjentom w stadium IV ze stopniem sprawności 0–2 [I, A].  <i>Systemic therapy should be offered to all stage IV patients with PS 0–2 [I, A].</i></p> <p><b>Leczenie pierwsze linii NDRP, EGFR- i ALK-ujemnego, PD-L1≥50%</b>  <i>First-line treatment of EGFR- and ALK-negative NSCLC, PD-L1 ≥50%</i></p> <p>Pembrolizumab uważany jest za standardową opcję pierwszej linii dla pacjentów z zaawansowanym NDRP i ekspresją PD-L1≥ 50%, u których nie występują przeciwwskazania do stosowania immunoterapii [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 5].  <i>Pembrolizumab is considered a standard first-line option for patients with advanced NSCLC and PD-L1 expression ≥ 50% who do not have contraindications to use of immunotherapy [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5]</i></p> <p>Atezolizumab stanowi obiecującą opcję terapeutyczną pierwszej linii dla pacjentów z NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 [I, B; nie zatwierdzone przez EMA].  <i>Atezolizumab represents a promising first-line treatment option in patients with PD-L1-high NSCLC [I, B; not EMA-approved].</i></p> <p><b>Terapie pierwszej linii terapii NDRP bez zidentyfikowanych mutacji onkogennych, bez względu na status PD-L1</b>  <i>First-line treatment of NSCLC without actionable oncogenic driver regardless of PD-L1 status</i></p> <p>Stosowanie dwulekowego schematu leczenia opartego na związkach platyny należy rozważyć u wszystkich pacjentów z NDRP w stadium IV bez zidentyfikowanej mutacji aktywującej i bez ciężkich chorób współistniejących.  <i>ChT with platinum doublets should be considered in all stage IV NSCLC patients without an actionable oncogenic driver, without major comorbidities and PS 0–2 [I, A].</i></p> <p>Dwulekowe schematy leczenia są rekomendowaną opcją chemioterapeutyczną dla wszystkich pacjentów z NDRP w stadium IV bez przeciwwskazań do stosowania związków platyny [I, A].  <i>Platinum-based doublets are the recommended ChT option in all stage IV NSCLC patients with no contraindications to platinum compounds [I, A]</i></p> <p>Obecnie rekomenduje się cztery cykle dwulekowego schematu opartego na związkach platyny, następnie mniej toksyczna terapia podtrzymująca [I, A] lub cztery cykle u pacjentów nie kwalifikujących się do terapii podtrzymującej [I, A], maksymalnie 6 cykli [IV, B].  <i>Four cycles of platinum-based doublets followed by less toxic maintenance monotherapy [I, A], or 4 cycles in patients not suitable for maintenance monotherapy [I, A], up to a maximum of 6 [IV, B], is currently recommended.</i></p> <p>Schemat karboplatyna/ paklitaksel związany z albuminami może być rozważany jako opcja chemioterapeutyczna w zaawansowanym NDRP, szczególnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem neurotoksyczności, stwierdzoną nadwrażliwością na paklitaksel lub z przeciwwskazaniami do stosowania premedykacji standardowo stosowanej przed podaniem paklitakselu [I, B].  <i>The carboplatin/nab-P regimen could be considered a chemotherapeutic option in advanced NSCLC patients, particularly in patients with greater risk of neurotoxicity, pre-existing hypersensitivity to paclitaxel or contraindications for standard paclitaxel premedication [I, B].</i></p> <p>Kombinacja chemioterapii opartej na związkach platyny i inhibitorów PD-(L1) powtarzalnie wykazywała wyższość nad standardową chemioterapią opartą na związkach platyny. Przy braku przeciwwskazań oraz pod warunkiem rejestracji i dostępności kombinacji inhibitorów PD-L1 z chemioterapią opartą na związkach platyny, strategia ta będzie preferowana w stosunku do chemioterapii opartej na związkach platyny u pacjentów ze stopniem sprawności 0–1 i PD-L1 &lt; 50%.  <i>Combinations of platinum-based ChT and anti-PD-(L1) inhibitors have reproducibly demonstrated superiority to standard platinum-based ChT. In the absence of contraindications and conditioned by the registration and accessibility of anti-PD-(L1) combinations with platinum-based ChT, this strategy will be preferred to platinum-based ChT in patients with PS 0-1 and PD-L1 &lt; 50%.</i></p> <p>Niwolumab plus ipilimumab stanowią alternatywny schemat terapeutyczny dla pacjentów z NDRP [I, A, niezatwierdzone przez EMA].</p>



*Nivolumab plus ipilimumab represents an optional treatment regimen for patients with NSCLC [I, A; not EMA-approved].*

### **Pierwsza linia leczenia raka płaskonabłonkowego płuc**

*First-line treatment of SCC*

Dwulekowe schematy złożone z pochodnej platyny oraz związku cytotoksycznego trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina, taksany) są rekomendowane do stosowania u pacjentów z zaawansowanym SCC bez znacznych chorób współistniejących i stopniem sprawności 0–2 [I, A].

*Platinum-based doublets with a third-generation cytotoxic agent (gemcitabine, vinorelbine, taxanes) are recommended in advanced SCC patients without major comorbidities and PS 0–2 [I, A].*

Dodatek necitumumabu do cisplatyny/ gemcytabiny nie jest standardem postępowania w zaawansowanym SCC w Europie i jego stosowanie powinno zostać poddane ostrożnej ocenie [I, C; ESMO-MCBS v1.1: 1].

*The addition of necitumumab to cisplatin/gemcitabine has not been adopted as a standard in Europe for advanced SCC and its use should be carefully evaluated [I, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 1].*

Połączenie pembrolizumabu i karboplatyny z paklitakselem lub paklitakselem związanym z a buminami jest standardowym wyborem w przypadku pacjentów z przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4].

*Combination of pembrolizumab and carboplatin with paclitaxel or nab-P is a standard choice in patients with metastatic squamous NSCLC [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4].*

Stosowanie atezolizumabu z karboplatyną i paklitakselem związanym z albuminami stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP [I, B; nie zatwierdzone przez EMA].

*The use of atezolizumab with carboplatin and nab-P represents an option in patients with metastatic squamous NSCLC [I, B; not EMA-approved].*

Inne kombinacje chemioterapii opartej na pochodnych platyny z inhibitorami PD-L1 wykazują wyższość nad standardową chemioterapią opartą na związkach platyny. Przy braku przeciwwskazań i pod warunkiem rejestracji dostępności połączenia inhibitorów PD-L1 z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, strategia ta powinna być preferencyjną w stosunku do chemioterapii opartej na związkach platyny w przypadku pacjentów ze stopniem sprawności 0–1 i PD-L1 < 50%.

*Other combinations of platinum-based ChT and anti-PD-(L1) inhibitors will demonstrate superiority to standard platinum-based ChT. In the absence of contraindications and conditioned by the registration and accessibility of anti-PD-(L)1 combinations with platinum-based ChT, this strategy should be preferred to platinum-based ChT in patients with PS 0-1 and PD-L1 < 50%.*

Nivolumab w połączeniu z ipilimumabem stanowią opcjonalny schemat leczenia pacjentów z SCC [I, A; niezatwierdzone przez EMA].

*Nivolumab plus ipilimumab represents an optional treatment regimen for patients with SCC [I, A; not EMA-approved].*

### **Pierwsza linia leczenia raka niepłaskonabłonkowego**

*First-line treatment of NSCC*

Połączenia oparte na pemetreksedzie są preferowane w stosunku do połączeń opartych na gemcytabinie lub docetakselu u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym.

*Pemetrexed-based combination ChT is preferred to gemcitabine- or docetaxel-based combinations in patients with non-squamous tumours [II, A].*

Stosowanie pemetreksedu jest ograniczone do raka niepłaskonabłonkowego w stadium zaawansowanym, niezależnie od linii leczenia [II, A].

*Pemetrexed use is restricted to NSCC in any line of treatment in advanced disease [II, A].*

Połączenie karboplatyny z pemetreksedem może być opcją dla pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny [II, B].

*The combination of carboplatin with pemetrexed can be an option in patients with a contraindication to cisplatin [II, B].*

Pembrolizumab w połączeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny powinien być uważany za standardową opcję w przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4].

*Pembrolizumab in combination with pemetrexed and a platinum-based ChT should be considered a standard option in metastatic non-squamous NSCLC [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4].*

Atezolizumab w połączeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na związkach platyny stanowi opcję terapeutyczną w przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP [I, B; niezatwierdzone przez EMA].

*Atezolizumab in combination with pemetrexed and a platinum-based ChT is a therapeutic option in metastatic non-squamous NSCLC [I, B; not EMA-approved].*

Połączenie atezolizumabu i bewacyzumabu z karboplatyną i paklitakselem jest opcją terapeutyczną dla pacjentów ze stopniem sprawności 0–1 z przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP w przypadku braku przeciwwskazań do stosowania immunoterapii [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3], szczególnie [III, A; ESMO-MCBS v1.1: 3] dla EGFR.

*Combination of atezolizumab and bevacizumab with carboplatin and paclitaxel is a therapeutic option in patients with PS 0-1 with metastatic non-squamous NSCLC, in the absence of contraindications to use of immunotherapy [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3], and more specifically [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3] for EGFR.*

Połączenie atezolizumabu i karboplatyny/ paklitakselu związanego z albuminami, a następnie terapia podtrzymująca atezolizumabem, stanowi możliwy nowy standard leczenia [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3].  
*Combination of atezolizumab and carboplatin/nab-P followed by maintenance atezolizumab represents a new standard treatment opportunity [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3].*

Inne połączenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny i inhibitorów PD-L1 wykazują wyższą w stosunku do standardowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Przy braku przeciwwskazań oraz pod warunkiem rejestracji i dostępności połączenia inhibitorów PD-L1 z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, strategia ta powinna być preferencyjna względem chemioterapii opartej na pochodnych platyny u pacjentów ze stopniem sprawności 0–1 i PD-L1 <50%.

*Other combinations of platinum-based ChT and anti-PD-(L1) inhibitors will demonstrate superiority to standard platinum-based ChT. In the absence of contraindications and conditioned by the registration and accessibility of anti-PD-(L)1 combinations with platinum-based ChT, this strategy should be preferred to platinum-based ChT in patients with PS 0-1 and PD-L1 <50%.*

Połączenie niwolumabu z ipilimumabem stanowi opcjonalny schemat terapeutyczny dla pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym [I, A; niezatwierdzone przez EMA].

*Nivolumab plus ipilimumab represents an optional treatment regimen for patients with NSCC [I, A; not EMA-approved].*

Jeśli inhibitory PD-L1 nie są dostępne do stosowania w schematach chemioterapeutycznych, pacjentom z zaawansowanym rakiem niepłaskonabłonkowym i stopniem sprawności 0–1 można zaoferować bevacyzumab w połączeniu z paklitakselem/ karboplatyną, pod warunkiem braku przeciwwskazań (bevacyzumab powinien być stosowany do progresji) [I, A].

*If PD-(L)1 is not available for ChT combinations, bevacizumab combined with paclitaxel/carboplatin may be offered in the absence of contraindications in patients with advanced NSCC and PS 0-1 (bevacizumab should be given until progression) [I, A].*

W przypadku braku przeciwwskazań, można rozważyć stosowanie bevacyzumabu ze schematem opartym na związkach platyny bez paklitakselu/ karboplatyny [II, B].

*Bevacizumab might be considered with platinum-based regimens beyond paclitaxel/carboplatin in absence of contraindications [II, B].*

Najwyższe stopnie w skali ESMO-MCBS, sugerujące znaczną korzyść kliniczną, to A i B w przypadku terapii z intencją wyleczenia oraz 5 i 4 w przypadku terapii bez intencji wyleczenia.

*The highest grades of the ESMO-MCBS in the curative setting are A and B and in the non-curative setting 5 and 4, which indicate a substantial magnitude of clinical benefit.*

#### **Dalsze linie leczenia:**

##### **Leczenie zaawansowanego/ przerzutowego NDRP**

*Management of advanced/metastatic NSCLC*

Strategia leczenia powinna brać pod uwagę czynniki takie jak histologia, patologia molekularna, wiek, stopień sprawności zdrowotnej, choroby współistniejące i preferencje pacjenta. Najlepiej by decyzje dotyczące leczenia były podejmowane przez wielodyscyplinarne konsylium, które może ocenić i zmodyfikować plany leczenia, wliczając w to zaproponowanie dodatkowych badań i zmiany w metodach leczenia. Terapia systemowa powinna być proponowana wszystkim pacjentom w stadium IV z PS 0–2. [I, A]

*The treatment strategy should take into account factors such as histology, molecular pathology, age, PS, comorbidities and the patient's preferences. Treatment decisions should ideally be discussed within a multidisciplinary tumour board who can evaluate and change management plans, including recommending additional investigations and changes in treatment modality [89]. Systemic therapy should be offered to all stage IV patients with PS 0–2 [I, A].*

##### **Leczenie drugiej linii NDRP bez zidentyfikowanych mutacji kierujących**

*Second-line treatment of NSCLC without actionable oncogenic driver*

[...] inhibitory PD-1 i PD-L1 są leczeniem z wyboru dla większości pacjentów z zaawansowanym NDRP, leczonym uprzednio (ale bez inhibitorów PD-L1, niezależnie od ekspresji PD-L1).

*[...] anti-PD-1/PD-L1 agents are the treatment of choice for most patients with advanced, previously treated, PD-L1-naïve NSCLC, irrespective of PD-L1 expression [I, A].*

Połączenie schematów chemioterapii nie wykazuje korzyści w zakresie OS w porównaniu do jednoskładnikowego leczenia drugiej linii. Leczenie jednoskładnikowe poprawia objawy związane z chorobą i OS.

*Combination ChT regimens failed to show any OS benefit over single-agent treatments in second line. Single agents improve disease-related symptoms and OS.*

Docetaksel i pemetreksed (w przypadku raka niedrobnokomórkowego) są potwierdzonymi opcjami terapeutycznymi w drugiej linii chemioterapii, a ich skuteczność jest porównywalna [I, B]. Należy mieć jednak na uwadze, że obecnym standardem w terapii systemowej drugiej linii jest immunoterapia, a docetaksel i pemetreksed nie były formalnie oceniane po inhibitorach punktów kontrolnych.

*Docetaxel and pemetrexed (for NSCC only) are confirmed treatment options in second-line ChT, with comparable efficacy [I, B], taking into account that immunotherapy is now the current standard second-line systemic therapy and that these agents have not been formally assessed after checkpoint inhibitors.*

Badania rejestracyjne pemetreksedu i docetakselu nie ograniczały liczby cykli leczenia – czas trwania terapii drugiej linii powinien być ustalany indywidualnie. Leczenie może być przedłużane, jeśli choroba pozostaje pod kontrolą przy akceptowalnej toksyczności [II, B].



	<p><i>While registration trials of pemetrexed and docetaxel did not limit therapy to a set number of treatment cycles, second-line treatment duration should be individualised. Treatment may be prolonged if disease is controlled and toxicity acceptable [I, B].</i></p> <p>Połączenie ramucirumabu i docetakselu jest opcją terapeutyczną dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, który uległ progresji po wcześniejszej chemioterapii lub immunoterapii, ze stopniem sprawności 0–2 [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 1].</p> <p><i>The combination of ramucirumab and docetaxel represents a treatment option for patients with NSCLC progressing after previous ChT or immunotherapy, with PS 0–2 [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 1].</i></p> <p>Połączenie nintedanibu i docetakselu stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z gruczolakorakiem, który uległ progresji po wcześniejszej chemioterapii lub immunoterapii [II, B].</p> <p><i>The combination of nintedanib and docetaxel represents a treatment option for patients with adenocarcinoma progressing after previous ChT or immunotherapy [II, B].</i></p> <p>Kolejną opcją terapeutyczną jest połączenie paklitakselu i bewacyzumabu [I, C; nie zatwierdzona przez EMA].</p> <p><i>Combination of paclitaxel and bevacizumab is another treatment option [I, C; not EMA-approved].</i></p> <p>Erlotinib b stanowi potencjalną opcję w leczeniu drugiej/ trzeciej linii, szczególnie dla pacjentów niekwalifikujących się do immunoterapii lub chemioterapii drugiej linii przy nieznanym statusie EGFR lub z guzem z EGFR typu dzikiego.</p> <p><i>Erlotinib represents a potential second-/third-line treatment option, in particular for patients not suitable for immunotherapy or second-line ChT in unknown EGFR status or EGFR wild-type (WT) tumours [II, C].</i></p> <p>Podsumowując, pacjentom ze stopniem sprawności 0–2, u których klinicznie lub radiologicznie stwierdzono progresję po pierwszej linii terapii, należy zaproponować leczenie drugiej linii, niezależnie od podawania leczenia podtrzymującego [I, A]. Jak dotąd nie ustalono najlepszego leczenia drugiej linii po nieskutecznym leczeniu pembrolizumabem w pierwszej linii na podstawie badań prospektywnych, jednak na podstawie badań dotyczących leczenia pierwszej linii rekomenduje się chemioterapię opartą na związkach platyny [V, B].</p> <p><i>In conclusion, patients clinically or radiologically progressing after first-line therapy with PS 0–2 should be offered second-line therapy, irrespective of administration of maintenance treatment [I, A]. So far, no prospective trials have determined the best second-line therapy following failure of first-line treatment with pembrolizumab; however, according to the first-line trial results, the preferred recommendation would be a platinum-based ChT, as discussed above [V, B].</i></p> <p><b>Leczenie NDRP z innymi mutacjami kierującymi</b></p> <p><i>Treatment of NSCLC with other actionable oncogenic drivers</i></p> <p>Terapie celowane ukierunkowane na mutacje RET mogą być rekomendowane, jeśli selperkatynib lub pralsetynib są dostępne w dalszych liniach leczenia [III, B]. Zachęca się do brania udziału w toczących się badaniach klinicznych.</p> <p><i>Targeting RET can be recommended if selpercatinib or pralsetinib is available in late lines of treatment [III, B]; however, recruitment into open trials is encouraged.</i></p> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <p>I – dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego z dobrej jakości metodologią (z niskim ryzykiem błędu systematycznego) lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności;</p> <p>II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z podejrzeniem ryzyka błędu systematycznego (o niższej jakości metodologicznej) lub metaanaliza tego rodzaju badań z obecnością heterogeniczności;</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe;</p> <p>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</p> <p>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><b>Stopnie rekomendacji:</b></p> <p>A – silne dowody na skuteczność ze znaczącą korzyścią kliniczną; silnie zalecane;</p> <p>B – silny lub umiarkowany dowód na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane;</p> <p>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (zdarzenia niepożądane, koszty); opcjonalne;</p> <p>D – umiarkowane dowody na brak skuteczności lub szkodliwość; ogólnie niezalecane;</p> <p>E – silne dowody na brak skuteczności lub szkodliwość; nigdy niezalecane.</p>
<p><b>ASCO   2021, USA</b></p> <p><a href="https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.03570">https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.03570</a></p>	<p><b><u>Pierwsza linia leczenia:</u></b></p> <p><b>Rekomendacje 11.1, 11.2 i 11.3. Dla pacjentów z NDRP w stadium IV i mutacjami kierującymi RET.</b></p> <p><i>Recommendations 11.1, 11.2, and 11.3. For patients with stage IV NSCLC and driver alterations in RET</i></p> <p>W pierwszej linii leczenia zaoferować można selperkatynib lub standardową terapię opartą na wytycznych ASCO/OH dla pacjentów bez zidentyfikowanych mutacji aktywujących (Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: umiarkowana) lub <b>pralsetynib</b> (Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: słaba).</p> <p><i>In the first-line setting, selpercatinib may be offered or standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of</i></p>

	<p><i>recommendation: moderate) or pralsetinib* may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).</i></p> <p><b><u>Dalsze linie leczenia:</u></b></p> <p><b>Rekomendacje 12.1, 12.2 i 12.3 Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i mutacjami kierującymi w RET:</b></p> <p>W drugiej linii leczenia, jeśli w pierwszej linii zastosowano terapię celowaną ukierunkowaną na RET, można zaproponować standardowe leczenie oparte na wytycznych ASCO/OH, dotyczących pacjentów bez mutacji kierujących (Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p>W drugiej linii leczenia, jeśli w pierwszej linii nie zastosowano terapii celowanej ukierunkowanej na RET, można zaproponować selperkatynib (Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: umiarkowana) lub pralsetynib (Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: słaba).</p> <p><i>Recommendations 12.1, 12.2, and 12.3.</i></p> <p><i>For patients with stage IV NSCLC and driver alterations in RET:</i></p> <p><i>In the second-line setting, if RET-targeted therapy was given in the first-line setting, standard treatment based on the ASCO/OH nondriver mutation guideline may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of Recommendation: moderate).</i></p> <p><i>In the second-line setting, if RET-targeted therapy was not given in the first-line setting, selpercatinib may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate) or pralsetinib may be offered (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).</i></p>
<p><b>ASCO II, USA</b></p> <p><a href="https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JOP.19.00770">https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JOP.19.00770</a></p>	<p><b><u>Pierwsza linia leczenia:</u></b></p> <p><b>Rekomendacje dla pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS ≥ 50%) i rakiem niepłaskonabłonkowym, przy braku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów punktów kontrolnych:</b></p> <p><i>For patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%) and nonsquamous cell carcinoma (non-SCC), in the absence of contraindications to immune checkpoint therapies, treatment options include:</i></p> <p><b>Rekomendacja 1.1.</b> Pacjentom z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS ≥ 50%), rakiem niepłaskonabłonkowym i stopniem sprawności 0–1, lekarze powinni oferować monoterapię pembrolizumabem (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna).</p> <p><i>Recommendation 1.1. For patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), non-SCC, and performance status (PS) 0 to 1, clinicians should offer single-agent pembrolizumab (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</i></p> <p><b>Rekomendacja 1.2.</b> Pacjentom z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS ≥ 50%), rakiem niepłaskonabłonkowym i stopniem sprawności 0–1, lekarze mogą zaoferować schemat pembrolizumab/ karbolatyna/ pemetrekseid (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna).</p> <p><i>Recommendation 1.2. For patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), non-SCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</i></p> <p><b>Rekomendacja 1.3</b> Pacjentom z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS ≥ 50%), rakiem niepłaskonabłonkowym i stopniem sprawności 0–1, lekarze mogą zaoferować schemat atezolizumab/ karboplatyna/ paklitaksel/ bewacyzumab, przy braku przeciwwskazań do bewacyzumabu (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: średnia; Siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p><i>Recommendation 1.3. For patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), non-SCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).</i></p> <p><b>Rekomendacja 1.4</b> Pacjentom z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS ≥ 50%), rakiem niepłaskonabłonkowym i stopniem sprawności 0–1, lekarze mogą zaoferować schemat atezolizumab/ karboplatyna/ paklitaksel związany z a buminami (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: słaba).</p> <p><i>Recommendation 1.4. For patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), non-SCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel (Type: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).</i></p> <p><b>Rekomendacja 1.5</b> Brakuje danych do zarekomendowania innych inhibitorów punktów kontrolnych, kombinacji inhibitorów punktów kontrolnych lub innych połączeń inhibitorów punktów kontrolnych z chemioterapią do stosowania w pierwszej linii leczenia (Typ: na podstawie dowodów, korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna).</p> <p><i>Recommendation 1.5. There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors, combination checkpoint inhibitors, or any other combination of immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the first-line setting (Type: evidence based, benefits outweigh harm; Evidence quality: High; Strength of recommendation: strong).</i></p> <p><b>Rekomendacje dla pacjentów z brakiem ekspresji (TPS 0%) i niską ekspresją (TPS 1%–49%) PD-L1, rakiem niepłaskonabłonkowym, przy braku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych:</b></p> <p><i>For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, and non-SCC, in the absence of contraindications to immune checkpoint therapies, treatment options include:</i></p> <p><b>Rekomendacja 2.1</b> Pacjentom z brakiem ekspresji (0%) i niską ekspresją (TPS 1%–49%) z rakiem niepłaskonabłonkowym i stopniem sprawności 0–1, którzy kwalifikują się do stosowania chemioterapii i</p>

	<p>pembrolizumabu, lekarze powinni zaoferować schemat pembrolizumab/ karboplatyna/ pemetrekse (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna).</p> <p><i>Recommendation 2.1. For patients with negative (0%) and low positive PD-L1 expression (TPS 1% to 49%), non-SCC, and PS 0 to 1, and who are eligible for chemotherapy and pembrolizumab, clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/ pemetrexed (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</i></p> <p>Rekomendacja 2.2 Pacjentom z brakiem ekspresji (0%) i niską ekspresją (TPS 1%–49%) z rakiem niepłaskonabłonkowym i stopniem sprawności 0–1, lekarze mogą zaoferować schemat atezolizumab/ karboplatyna/ paklitaksel/ bewacyzumab, przy braku przeciwwskazań do stosowania bewacyzumabu. (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: średnia; Siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p><i>Recommendation 2.2. For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).</i></p> <p>Pacjentom z brakiem ekspresji (0%) i niską ekspresją (TPS 1%–49%) z rakiem niepłaskonabłonkowym i stopniem sprawności 0–1, lekarze mogą zaoferować schemat atezolizumab/ karboplatyna/ paklitaksel związany z albuminami (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: średnia; Siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p><i>Recommendation 2.3. For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).</i></p> <p>Rekomendacja 2.4. Pacjentom z brakiem ekspresji (0%) i niską ekspresją (TPS 1%–49%) z rakiem niepłaskonabłonkowym, stopniem sprawności 0–1, u których immunoterapia jest przeciwwskazana lub którzy odmawiają jej stosowania, lekarze mogą zaoferować standardowe, dwulekowe schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny, zgodnie z aktualizacją z 2015 roku (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna).</p> <p><i>Recommendation 2.4. For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, and who have contraindications to or decline immunotherapy, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</i></p> <p>Rekomendacja 2.5. Pacjentom z brakiem ekspresji (0%) i niską ekspresją (TPS 1%–49%) PD-L1 z rakiem niepłaskonabłonkowym, stopniem sprawności 0–1, u których immunoterapia jest przeciwwskazana lub którzy odmawiają jej stosowania i nie są kandydatami do leczenia opartego na związkach platyny, lekarze powinni zaoferować dwulekowy schemat oparty na lekach innych niż pochodne platyny, zgodnie z wytycznymi z 2015 roku (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: średnia; Siła rekomendacji: słaba).</p> <p><i>Recommendation 2.5. For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, non-SCC, and PS 0 to 1, and who have contraindications to or decline immunotherapy and not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer non-platinum-based two-drug therapy as outlined in the 2015 update (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).</i></p> <p>Rekomendacja 2.6. Pacjentom z niską ekspresją PDL-1 (TPS 1%–49%) z rakiem niepłaskonabłonkowym i stopniem sprawności 0–1, którzy nie kwalifikują się lub odmawiają terapii schematem dwulekowym z pochodną platyny z lub bez pembrolizumabu. lekarze mogą zaoferować monoterapię pembrolizumabem (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodu: niska; Siła rekomendacji: niska; Siła rekomendacji: słaba).</p> <p><i>Recommendation 2.6. For patients with low positive PD-L1 expression (TPS 1% to 49%), non-SCC, and PS 0 to 1, and who are ineligible for or decline combination of doublet platinum with or without pembrolizumab, clinicians may offer single-agent pembrolizumab (Type: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).</i></p> <p><b>Rekomendacje dla pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS ≥ 50%) i rakiem płaskonabłonkowym, przy braku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych:</b></p> <p><i>For patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%) and squamous cell carcinoma (SCC), in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy, treatment options include:</i></p> <p>Rekomendacja 3.1 Pacjentom z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS ≥ 50%), rakiem płaskonabłonkowym i stopniem sprawności 0–1, lekarze powinni zaoferować monoterapię pembrolizumabem (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna).</p> <p><i>Recommendation 3.1. For patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), SCC, and PS 0 to 1, clinicians should offer single-agent pembrolizumab (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).</i></p> <p>Rekomendacja 3.2. Pacjentom z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS ≥ 50%), rakiem płaskonabłonkowym i stopniem sprawności 0–1, lekarze mogą zaoferować schemat pembrolizumab/ karboplatyna/ paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminami (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: średnia; Siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p><i>Recommendation 3.2. For patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), SCC, and PS 0 to 1, clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel or nab-paclitaxel (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).</i></p> <p>Rekomendacja 3.3. Brakuje danych pozwalających zarekomendować inne inhibitory punktów kontrolnych, połączenia punktów kontrolnych lub inne połączenia punktów kontrolnych z chemioterapią w leczeniu pierwszej linii (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: wysoka; Siła dowodów: silna).</p>
--	---

*Recommendation 3.3. There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors, combination checkpoint inhibitors, or any other combination of immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the first-line setting (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).*

**Rekomendacje dla pacjentów z brakiem ekspresji (TPS 0%) lub niską ekspresją (TPS 1%–49%) PD-L1 i rakiem płaskonabłonkowym, przy braku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznych punktów końcowych:**

*For patients with negative (TPS 0%) and/or low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression and SCC, in the absence of contraindications to immune checkpoint therapies, treatment options include:*

**Rekomendacja 4.1.** Pacjentom z brakiem ekspresji (TPS 0%) lub niską ekspresją (TPS 1%–49%) PD-L1, rakiem płaskonabłonkowym i stopniem sprawności 0–1, lekarze powinni zaoferować schemat pembrolizumab/karboplatyna/paklitaksel lub paklitaksel związany z albuminami (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: średnia; Siła rekomendacji: silna).

*Recommendation 4.1. For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, SCC, and PS 0 to 1, clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel or nab-paclitaxel (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).*

**Rekomendacja 4.2.** Pacjentom z brakiem ekspresji (TPS 0%) lub niską ekspresją (TPS 1%–49%) PD-L1, rakiem płaskonabłonkowym, stopniem sprawności 0–1 i przeciwwskazaniami do stosowania immunoterapii, lekarze powinni zaoferować standardowy dwulekowy schemat oparty na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi z 2015 roku (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna).

*Recommendation 4.2. For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, SCC, and PS 0 to 1, and with contraindications to immunotherapy, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).*

**Rekomendacja 4.3.** Pacjentom z brakiem ekspresji (TPS 0%) lub niską ekspresją (TPS 1%–49%) PD-L1, rakiem płaskonabłonkowym, stopniem sprawności 0–1 i przeciwwskazaniami do stosowania immunoterapii, którzy nie kwalifikują się do leczenia schematem opartym na związkach platyny, lekarze powinni zaoferować standardowy dwulekowy schemat chemioterapeutyczny oparty na lekach innych niż pochodne platyny, zgodnie z wytycznymi z 2015 roku (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: średnia; Siła rekomendacji: słaba).

*Recommendation 4.3. For patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1% to 49%) PD-L1 expression, SCC, and PS 0 to 1, and with contraindications to immunotherapy and not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer standard chemotherapy with non-platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).*

**Rekomendacja 4.4.** Pacjentom z niską ekspresją (TPS 1%–49%) PD-L1, rakiem płaskonabłonkowym, stopniem sprawności 0–1, którzy nie kwalifikują się/odmawiają terapii dwulekowym schematem pochodna platyny/pembrolizumab i u których przeciwwskazany jest dwulekowy schemat chemioterapeutyczny, lekarze mogą zaoferować monoterapię pembrolizumabem, pod warunkiem braku przeciwwskazań do stosowania immunoterapii (Typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: słaba).

*Recommendation 4.4. For patients with low positive PD-L1 expression (TPS 1% to 49%), SCC, and PS 0 to 1, and who are ineligible for or decline a combination of doublet platinum/pembrolizumab and have contraindications to doublet chemotherapy, clinicians may offer single-agent pembrolizumab in the absence of contraindications to immune checkpoint therapies (Type: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).*

**Dalsze linie leczenia:**

*Pytanie kliniczne 2*

*CLINICAL QUESTION 2*

**Jaka jest najbardziej efektywna terapia drugiej linii dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc bez mutacji kierujących?**

*For patients with stage IV NSCLC without driver alterations, what is the most effective second-line therapy?*

Rekomendacje te pozostają niezmiennie od aktualizacji w 2017 roku. Przegląd systematyczny uwzględnił nowe publikacje na temat drugiej linii leczenia, brak jednak dowodów które zmieniłyby zalecenia postępowania. Przykładowo, w trakcie przeglądu znaleziono skumulowaną analizę danych dotyczących stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem w drugiej linii przeprowadzoną przez Horn'a i współpracowników. Publikacja ta zawierała dane uwzględnione w trakcie przygotowywania aktualizacji w 2017 roku i nie wpłynęła na ich modyfikację.

*These recommendations are unchanged from the 2017 Update (see the Data Supplement for recommendations). Literature update and analysis. The systematic review included new publications on second-line treatment but no new evidence that would change these or any of the other second-line and beyond recommendations. For example, the systematic review found a pooled analysis of nivolumab versus docetaxel in second-line by Horn et al. This publication included data reviewed in the systematic review for the 2017 update and did not change 2017 recommendations.*

*Rekomendacje z 2017:*

**Druga linia terapii**

*Second-Line therapy*

Jaka jest najbardziej efektywna terapia drugiej linii dla pacjentów z NDRP w IV stadium z negatywnym/nieznany status mutacji/rearanżacji EGFR, ALK lub ROS1 i stopniem sprawności 0–2?



*What is the most effective second-line therapy for patients with stage IV NSCLC without negative/unknown tumor EGFR-sensitizing mutation, ALK or ROS1 gene rearrangement status, and PS 0-1 (or possibly PS 2)?*

U pacjentów leczonych chemioterapią pierwszej linii, którzy nie otrzymali wcześniej inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, lekarze powinni zastosować jeden z leków: nivolumab, pembrolizumab lub atezolizumab, jeśli guz wykazuje pozytywną ekspresję PDL-1 (TPS  $\geq$  1%, test 22C3) i nie ma przeciwwskazań do immunoterapii (Typ: na podstawie dowodów; korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna)

*For patients who received first-line chemotherapy and have not received prior immune checkpoint inhibitor therapy, clinicians should use single-agent nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab in patients with positive tumor PDL-1 expression (TPS  $\geq$  1%, 22C3 assay), in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy (Type: Evidence-based; benefits outweigh harms Evidence quality: High Strength of recommendation: Strong)*

U pacjentów z guzami o negatywnej lub nieznanej ekspresji PDL-1 (TPS < 1%) leczonych chemioterapią pierwszej linii lekarze powinni zastosować jeden z leków: nivolumab lub atezolizumab, pod warunkiem braku przeciwwskazań do immunoterapii (Typ: na podstawie dowodów; korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna).

*For patients with negative or unknown tumor PDL-1 expression (TPS < 1%) who received first line-therapy chemotherapy, clinicians should use single-agent nivolumab or atezolizumab in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy (Type: Evidence-based; benefits outweigh harms Evidence quality: High Strength of recommendation: Strong)*

Brakuje wystarczających danych by w drugiej linii leczenia zarekomendować połączenie inhibitorów punktów kontrolnych lub inhibitorów punktów kontrolnych z chemioterapią.

*There are insufficient data to recommend combination checkpoint inhibitors or immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the second-line setting.*

Pacjentom leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych w pierwszej linii, lekarze powinni zaproponować standardową chemioterapię opartą na związkach platyny, tak jak zaleca aktualizacja wytycznych z 2015 roku (Typ: na podstawie dowodów; korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna) lub w przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania związków platyny wymienionych w aktualizacji z 2015 roku – terapię dwoma lekami niebędącymi związkami platyny (Typ: nieformalny konsensus; korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: silna).

*For patients who received an immune checkpoint inhibitor as first-line therapy, clinicians should offer standard platinum-based chemotherapy as outlined in the 2015 update (Type: Evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: High Strength of recommendation: Strong) or nonplatinum based two-drug therapy if platinum contraindicated as outlined in the 2015 update Type: Informal consensus; benefits outweigh harms Evidence quality: Low Strength of recommendation: Strong)*

Do stosowania w drugiej linii u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, po chemioterapii pierwszej linii zalecany jest docetaksel (Typ: na podstawie dowodów; korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodu: średnia; Siła rekomendacji: umiarkowana).

*For patients with contraindications to immune checkpoint inhibitor therapy after first-line chemotherapy, docetaxel is recommended as second-line therapy (Type: Evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: Intermediate Strength of recommendation: Moderate).*

Tyko rak niepłaskonabłonkowy: pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy nie otrzymali leczenia pemetreksedem w pierwszej linii lub w leczeniu podtrzymującym, należy zaproponować leczenie pemetreksedem w drugiej linii. (Typ: na podstawie dowodów; korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodu: wysoka; Siła rekomendacji: silna).

*Non-squamous only: Patients with non-squamous cell carcinoma who have not previously received pemetrexed-based first-line or maintenance therapy should be offered pemetrexed second-line (Type: Evidence-based; benefits outweigh harms Evidence quality: High Strength of recommendation: Strong).*

### **Trzecia linia terapii**

#### *Third-Line Therapy*

Jakie jest najbardziej efektywne leczenie trzeciej linii dla pacjentów z NDRP w stadium IV z rakiem niepłaskonabłonkowym, o ujemnym lub nieznanym statusie mutacji/ rearanzacji EGFR, ALK lub ROS1 i stopniem sprawności 0–2?

*What is the most effective third-line therapy for patients with stage IV NSCLC with non-squamous cell carcinoma, negative or unknown tumor EGFR-sensitizing mutation/ALK or ROS1 gene rearrangement status and PS 0-1 or possibly PS 2?*

Większości pacjentom, którzy otrzymali chemioterapię z lub bez bewacyzumabu i terapii ukierunkowanej na immunologiczne punkty kontrolne, lekarze powinni zaproponować w trzeciej linii leczenia jeden z leków: pemetreksed lub docetaksel (Typ: nieformalny konsensus; korzyści przewyższają szkodliwość; Jakość dowodu: niska; Siła rekomendacji: silna).

*For the majority of patients who received chemotherapy with or without bevacizumab and immune checkpoint therapy, clinicians should offer the options of single-agent pemetrexed or docetaxel in the third-line setting (Type: Informal consensus; benefits outweigh harms Evidence quality: Low Strength of recommendation: Strong).*

### **Czwarta linia terapii**

#### *Fourth-Line Therapy*

Czy terapia cytotoksyczna odgrywa rolę w leczeniu pacjentów leczonych uprzednio trzema schematami i z dobrym stopniem sprawności?

	<p><i>Is there a role for cytotoxic therapy for patients who have received three prior regimens and good PS?</i></p> <p>Brakuje danych umożliwiających sformułowanie pozytywnej lub negatywnej rekomendacji dla stosowania leków cytotoksycznych w czwartej linii leczenia; pacjenci powinni rozważyć leczenie eksperymentalne, badania kliniczne lub leczenie paliatywne.</p> <p><i>Data are not sufficient to make a recommendation for or against using cytotoxic drugs as fourth-line therapy; patients should consider experimental treatment, clinical trials, and continued best supportive (palliative) care.</i></p>
<p><b>NCCN 2021, USA</b>  <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf</a></p>	<p><b><u>Pierwsza linia leczenia:</u></b></p> <p><b>Terapia ogólnoustrojowa zaawansowanego lub przerzutowego NDRP<sup>a, b, c</sup></b></p> <p><b><u>Rak gruczołowy, wielkokomórkowy, NDRP nieokreślony (PS 0–1)</u></b></p> <p><i>Przy braku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1<sup>d</sup>:</i></p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab/ karboplatyna/ pemetreksed (kategoria I);</li> <li>• pembrolizumab/ cisplatyna/ pemetreksed (kategoria I).</li> </ul> <p>Inne rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atezolizumab/ karboplatyna/ paklitaksel/ bewacyzumab<sup>e</sup> (kategoria I)<sup>f, g, h, i</sup>;</li> <li>• atezolizumab/ karboplatyna/ paklitaksel związany z albuminą<sup>e</sup>;</li> <li>• niwolumab/ ipilimumab<sup>d</sup>;</li> <li>• niwolumab/ ipilimumab/ pemetreksed/ (karboplatyna lub cisplatyna (kategoria I))<sup>e</sup>.</li> </ul> <p><i>W przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1:</i></p> <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bewacyzumab<sup>e</sup>/ karboplatyna/ paklitaksel (kategoria I)<sup>g, h, i</sup>;</li> <li>• bewacyzumab<sup>e</sup>/ karboplatyna/ pemetreksed<sup>g, h, i</sup>;</li> <li>• bewacyzumab<sup>e</sup>/ cisplatyna/ pemetreksed<sup>g, h, i</sup>;</li> <li>• karboplatyna/ paklitaksel związany z albuminą (kategoria I);</li> <li>• karboplatyna/ docetaksel (kategoria I);</li> <li>• karboplatyna/ etopozyd (kategoria I);</li> <li>• karboplatyna/ gemcytabina (kategoria I);</li> <li>• karboplatyna/ paklitaksel (kategoria I);</li> <li>• karboplatyna/ pemetreksed (kategoria I);</li> <li>• cisplatyna/ docetaksel (kategoria I);</li> <li>• cisplatyna/ etopozyd (kategoria I);</li> <li>• cisplatyna/ gemcytabina (kategoria I);</li> <li>• cisplatyna/ paklitaksel (kategoria I);</li> <li>• cisplatyna/ pemetreksed (kategoria I);</li> <li>• gemcytabina/ docetaksel (kategoria I);</li> <li>• gemcytabina/ winorebina (kategoria I).</li> </ul> <p><b><u>Rak gruczołowy, wielkokomórkowy, nieokreślony NDRP (PS 2)</u></b></p> <p>Preferowany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karboplatyna/ pemetreksed</li> </ul> <p>Inne rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karboplatyna/ paklitaksel związany z albuminą (kategoria I);</li> <li>• karboplatyna/ docetaksel;</li> <li>• karboplatyna/ etopozyd;</li> <li>• karboplatyna/ gemcytabina;</li> <li>• karboplatyna/ paklitaksel.</li> </ul> <p>Przydatne w niektórych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• paklitaksel związany z albuminą;</li> <li>• docetaksel;</li> <li>• gemcytabina;</li> <li>• gemcytabina/ docetaksel;</li> <li>• gemcytabina/ winorebina;</li> <li>• paklitaksel;</li> <li>• pemetreksed.</li> </ul> <p>Wszystkie zalecenia są kategorii 2A, chyba że zaznaczono inaczej.</p> <p>a – Paklitaksel związany z albuminą może zastąpić paklitaksel lub docetaksel u pacjentów, którzy doświadczyli reakcji nadwrażliwości pomimo premedykacji lub z przeciwwskazaniami do standardowej premedykacji (deksametazon, blokery H1 lub H2).</p> <p><i>Albumin-bound paclitaxel may be substituted for either paclitaxel or docetaxel in patients who have experienced hypersensitivity reactions after receiving paclitaxel or docetaxel despite premedication, or for patients where the standard premedications (ie, dexamethasone, H2 blockers, H1 blockers) are contraindicated.</i></p> <p>b – Schematy oparte na karboplatynie są często stosowane u pacjentów z chorobami współistniejącymi lub nietolerującymi cisplatynę.</p>

*Carboplatin-based regimens are often used for patients with comorbidities or those who cannot tolerate cisplatin.*

c – Schematy oparte na karboplatynie są często stosowane u pacjentów z chorobami współistniejącymi, którzy nie tolerują cisplatyny.

*Carboplatin-based regimens are often used for patients with comorbidities or those who cannot tolerate cisplatin.*

d – Przeciwwskazania do stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1 mogą obejmować uprzednie choroby autoimmunologiczne i/lub obecne stosowanie immunosupresantów lub obecność onkogenu skutkująca brakiem korzyści.

*Contraindications for treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors may include active or previously documented autoimmune disease and/or current use of immunosuppressive agents, or presence of an oncogene (ie, EGFR exon 19 deletion or L858R, ALK rearrangements), which would predict lack of benefit.*

e – Po progresji w trakcie stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1, nie zaleca się stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1.

*If progression on PD-1/PD-L1 inhibitor, using a PD-1/PD-L1 inhibitor is not recommended.*

f – Zatwierdzony przez FDA lek biopodobny stanowi odpowiednie zastępstwo dla bewacyzumabu.

*An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.*

g – Bewacyzumab powinien być stosowany do progresji.

*Bevacizumab should be given until progression.*

h – Każdy schemat wiążący się z wysokim ryzykiem trombocytonii i krwawienia powinien być stosowany z bewacyzumabem z zachowaniem ostrożności.

*Any regimen with a high risk of thrombocytopenia and the potential risk of bleeding should be used with caution in combination with bevacizumab.*

i – Kryteria stosowania bewacyzumabu: niepłaskonabłonkowy NDRP, brak krwiotoczenia w przeszłości. Bewacyzumab nie powinien być stosowany w monoterapii, chyba że jako terapia podtrzymująca po uprzednim stosowaniu w schemacie chemioterapeutycznym.

*Criteria for treatment with bevacizumab: non-squamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis. Bevacizumab should not be given as a single agent, unless as maintenance if initially used with chemotherapy.*

#### **Dalsze linie leczenia:**

#### **Terapia systemowa w chorobie zaawansowanej lub przerzutowej**

##### **Rak gruczołowy, wielkokomórkowy, nieokreślony NDRP (PS 0–2)**

Preferowane (brak wcześniejszej immunoterapii):

Systemowe inhibitory punktów kontrolnych<sup>e</sup>:

- niwolumab (kategoria I)
- pembrolizumab (kategoria I)<sup>a</sup>
- atezolizumab (kategoria I)

Inne rekomendowane (brak wcześniejszej immunoterapii lub wcześniejsza immunoterapia)

- docetaksel;
- pemetreksed;
- gemcytabina;
- ramucirumab/ docetaksel;
- paklitaksel związany z a buminami.

##### **Rak płaskonabłonkowy (PS 0–2)**

Preferowane (brak wcześniejszej immunoterapii):

Systemowe inhibitory punktów kontrolnych<sup>e</sup>:

- niwolumab (kategoria I);
- pembrolizumab (kategoria I);
- atezolizumab (kategoria I).

Inne rekomendowane (brak wcześniejszej immunoterapii lub wcześniejsza immunoterapia)

- docetaksel;
- gemcytabina;
- ramucirumab/ docetaksel;
- paklitaksel związany z a buminami.

#### **Terapia systemowa w chorobie zaawansowanej lub przerzutowej – progresja**

##### **Rak gruczołowy, wielkokomórkowy, nieokreślony NDRPe, r**

- PS 0–2: niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab, docetaksel (kategoria 2B), ramucirumab/ docetaksel (kategoria 2B), paklitaksel związany z albuminami (kategoria 2B).
- W przypadku dalszej progresji opcjami są najlepsza opieka podtrzymująca lub udział w badaniu klinicznym.

##### **Rak płaskonabłonkowy:**

- PS 0–2: niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab, docetaksel (kategoria 2B), gemcytabina (kategoria 2B), paklitaksel związany z a buminami (kategoria 2B).
- W przypadku dalszej progresji opcjami są najlepsza opieka podtrzymująca lub udział w badaniu klinicznym.



	<p>e – W przypadku progresji w trakcie stosowania inhibitora PD-1 lub PD-L1, zastosowanie inhibitora PD-1 lub PD-L1 nie jest zalecane. <i>If progression on PD-1/PD-L1 inhibitor, using a PD-1/PD-L1 inhibitor is not recommended.</i></p> <p>q – Pembrolizumab jest zatwierdzony dla pacjentów z NDRP z poziomem ekspresji PD-L1 <math>\geq 1\%</math> ustalonego na podstawie testu zatwierdzonego przez FDA. <i>Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression levels <math>\geq 1\%</math>, as determined by an FDA-approved test.</i></p> <p>r – Jeśli nie stosowano wcześniej. <i>If not previously given.</i></p>
--	--

Źródło: Opracowanie własne.

#### Podsumowanie:

Pralsetynib został uwzględniony w wytycznych ESMO 2020 do stosowania w dalszych liniach leczenia (na podstawie prospektywnych badań kohortowych, silny lub umiarkowany dowód na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane) oraz w wytycznych ASCO I 2021 do stosowania w pierwszej (Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: słaba) oraz kolejnych liniach leczenia (Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: niska; Siła rekomendacji: słaba).

Zgodnie z EPAR Gavreto, pacjenci z rearanżacjami RET otrzymywali dotychczas to samo leczenie, co pacjenci bez zidentyfikowanych mutacji aktywujących. Zidentyfikowano następujące preferowane schematy leczenia stosowane w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca, które u osób z mutacjami RET mogłyby zostać zastąpione przez ocenianą technologię:

- W pierwszej linii leczenia:
  - pembrolizumab;
  - dwulekowe schematy leczenia z pochodną platyny (cisplatyną lub karboplatyną) oraz gemcytabiną lub winorelbina lub taksanem (docetakselem lub paklitakselem);
  - połączenie chemioterapii opartej na pochodnych platyny z inhibitorami PD-L1;
  - połączenie atezolizumabu lub pembrolizumabu z karboplatyną i paklitakselem, z lub bez bewacyzumabu;
  - połączenie karboplatyny z pemetreksedem;
  - pembrolizumab w połączeniu z pemetreksedem i pochodnymi platyny;
  - bewacyzumab w połączeniu z paklitakselem lub karboplatyną;
- W drugiej linii leczenia:
  - immunoterapia – inhibitory PD-1 i PD-L1;
  - związki platyny;
  - docetaksel;
  - pemetreksed;
  - docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub ramucirumabem;
  - połączenie paklitakselu i bewacyzumabu;
  - erlotynib;
  - gemcytabina;
  - paliatywna radioterapia lub postępowanie objawowe.

Oprócz powyższych schematów wytyczne wymieniają inne, rzadziej stosowane opcje terapeutyczne, dla których siła zalecenia lub jakość dowodów są niższe.

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuca zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 6).

Produkt leczniczy Gavreto, ani substancja czynna pralsetynib nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Nie odnaleziono również innych substancji stosowanych w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP, nieleczonych wcześniej inhibitorem RET.

**Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu**

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
<b>atezolizumab</b>				
16/2018	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r.	W ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc</a>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii. (Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym, tj. leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z mutacjami aktywującymi EGFR lub ALK-pozytywnymi mutacjami w guzie przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również leczenie ukierunkowane molekularnie.)
16/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018, z dnia 19 marca 2016 r.	W ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5374-16-2018-zlc</a>	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i obniżenia ceny leku. Rada uważa, że zapisy programu lekowego powinny uwzględniać stosowanie atezolizumabu u wybranych pacjentów po progresji, zgodnie z wynkami prac oryginalnych.
<b>niwolumab</b>				
20/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017 r.	W ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)”	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc</a>	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fio ka 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)” (Wskazanie rejestracyjne wymienione w pozycji drugiej jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem w ramach proponowanego programu lekowego dla niwolumabu, choć w przypadku programu zostało doprecyzowane jako leczenie raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy po niepowodzeniu chemioterapii wielolekowej I linii opartej na pochodnych platyny.)
20/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2017 oraz 34/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 r.	W ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)”	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc</a>	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501; Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)”

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
nintedanib				
131/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2016, nr 9/2016, nr 10/2016, z dnia 1 lutego 2016 r.	W ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/4179-zlecenie-131-2015">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/4179-zlecenie-131-2015</a>	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 120 kapsulek, kod EAN 5909991203894; 150 mg, 60 kapsulek, kod EAN 5909991203900; 100 mg, 60 kapsulek, kod EAN 5909991203887, we wskazaniach: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.
131/2015	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 6/2016 z dnia 2 lutego 2016 r.	W ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.	<a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/131/REK/RP_6_2016_Var-gatef.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/131/REK/RP_6_2016_Var-gatef.pdf</a>	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Vargatef (nintedan b), 100 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk; Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 120 sztuk; Vargatef (nintedanib), 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk; w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” Oceniane wskazanie: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu,

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp: 13.01.2022 i 20.01.2022].

#### Podsumowanie:

Przedmiotem oceny AOTMiT były trzy substancje czynne: atezolizumab, niwolumab oraz nintedanib. Ich oceny dotyczyły bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji, tj. odpowiednio: dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po wcześniejszej chemioterapii; osób dorosłych z NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po niepowodzeniu chemioterapii wielolekowej I linii opartej na pochodnych platyny; czy też w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

Podsumowując, brak jest dotychczas rozpatrywanych przez AOTMiT podobnych technologii ukierunkowanych molekularnie, które mogłyby być zastosowane w ocenianej populacji.

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
  - pierwsza linia:
    - dwulekowe schematy oparte na pochodnych platyny;
    - inhibitory immunologicznych punktów końcowych.
  - kolejne linie:

- 
- monoterapia inhibitorami immunologicznych punktów końcowych;
  - jednolekowe schematy chemioterapeutyczne;
  - docetaksel w połączeniu z ramucirumabem;
  - selperkatynib.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
    - w pierwszej linii:
      - pembrolizumab;
      - dwulekowe schematy leczenia z pochodną platyny (cisplatyną lub karboplatyną) oraz gemcytabiną lub winorelbiną lub taksanem (docetakselem lub paklitakselem);
      - połączenie chemioterapii opartej na pochodnych platyny z inhibitorami PD-L1;
      - połączenie atezolizumabu lub pembrolizumabu z karboplatyną i paklitakselem, z lub bez bewacyzumabu;
      - połączenie karboplatyny z pemetreksedem;
      - pembrolizumab w połączeniu z pemetreksedem i pochodnymi platyny;
      - bewacyzumab w połączeniu z paklitakselem lub karboplatyną;
    - w kolejnych liniach:
      - immunoterapia – inhibitory PD-1 i PD-L1;
      - związki platyny;
      - docetaksel;
      - pemetreksed;
      - docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub ramucirumabem;
      - połączenie paklitakselu i bewacyzumabu;
      - erlotynib;
      - gemcytabina;
      - paliatywna radioterapia lub postępowanie objawowe.
  - wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: nie odnaleziono badań spełniających kryteria wyszukiwania.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. w szczegółowo określonym wskazaniu: w monoterapii, do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z RET-dodatnim (ang. rearranged during transfection, RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem RET, refundacji nie podlega żadna substancja czynna.

We wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca, obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak.
- w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34):
  - w pierwszej linii:
    - pembrolizumab w monoterapii;
    - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
    - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną.
  - w kolejnych liniach:
    - niwolumab (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu, pacjenci z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz z wykazaniem wykluczeniem mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK);

- atezolizumab (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu, pacjenci z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz z wykazaniem wykluczeniem mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK);
  - nintedanib (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu).
- w ramach chemioterapii:
    - związki platyny (cisplatyna – C.11, karboplatyna – C.6);
    - docetaksel – C.19;
    - pemetreksed – C.49;
    - paklitaksel – C.47. (wytyczne NCCN 2021 wskazują na stosowanie paklitakselu związanego z albuminami; finansowany jest standardowa postać paklitakselu);
    - gemcytabina – C.28;
    - winorelbina – C.63.

Wyszukiwanie opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w ramach chemioterapii ograniczono do leków zalecanych przez wytyczne kliniczne.

### 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Zarejestrowane w Polsce i rekomendowane przez wytyczne kliniczne opcje terapeutyczne przeznaczone do stosowania ściśle w ocenianym wskazaniu (z uwzględnieniem mutacji aktywującej RET) – selperkatynib oraz oceniany pralsetynib – nie są finansowane w Polsce.

EPAR i wytyczne kliniczne wskazują, że w przypadku braku dostępu do powyższego leczenia celowanego, w ocenianym wskazaniu stosowane są terapie przeznaczone dla pacjentów bez zidentyfikowanych mutacji kierujących. Spośród nich finansowane są:

- w programie lekowym: pembrolizumab w monoterapii, pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną, niwolumab, atezolizumab, nintedanib;
- w ramach chemioterapii: związki platyny (cisplatyna, karboplatyna), docetaksel, pemetreksed, paklitaksel, gemcytabina, winorelbina.

Terapie rekomendowane w wytycznych do stosowania u pacjentów bez mutacji kierujących, które nie są finansowane w ocenianym wskazaniu, to:

- docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem (brak finansowania ramucyrumabu);
- połączenie paklitakselu i bewacyzumabu (brak finansowania bewacyzumabu w raku płuca);
- paklitaksel związany z albuminami (finansowana jest standardowa postać paklitakselu);

Wszystkie opcje terapeutyczne określone w wytycznych jako postępowanie z wyboru (immunoterapia, związki platyny, docetaksel, pemetreksed) są finansowane w Polsce.

Dostępność finansowanych opcji terapeutycznych ustalono na podstawie EPAR i wytycznych – nie wzięto pod uwagę dodatkowych opcji, wynikających z praktyk klinicznych nieujętych w wytycznych.

## 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) z fuzją genu RET jest rzadkim podtypem tej choroby (stanowi 1–2% wszystkich NDRP). Najczęściej diagnozowany jest w zaawansowanym, nieoperacyjnym stadium, co wiąże się ze złym rokowaniem – w IV stadium wskaźnik 5-letniego przeżycia waha się od 10% do <1%, a mediana czasu przeżycia wynosi 10–12 miesięcy. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia. Nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,63:1, tj. 62% chorych to mężczyźni, 38% kobiety).

- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu w związku z chorobą wynosi (YLL, wskaźnik surowy): ogółem 1828/100 tys. (1047,7/100 tys. kobiet, 2659,3/100 tys. mężczyzn).
- Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY, wskaźnik surowy): ogółem 1845,1/100 tys. (1058,0/100 tys. kobiet, 2683,7/100 tys. mężczyzn).



Zarejestrowane w Polsce i rekomendowane przez wytyczne kliniczne opcje terapeutyczne przeznaczone do stosowania ściśle w ocenianym wskazaniu (z uwzględnieniem mutacji aktywującej RET) – selperkatynib oraz oceniany pralsetynib – nie są finansowane w Polsce.

EPAR i wytyczne kliniczne wskazują, że w przypadku braku dostępu do powyższego leczenia celowanego, w ocenianym wskazaniu stosowane są terapie przeznaczone dla pacjentów bez zidentyfikowanych mutacji kierujących.

Wszystkie opcje terapeutyczne określone w wytycznych jako postępowanie z wyboru (immunoterapia, związki platyny, docetaksel, pemetreksed) są finansowane w Polsce.

### 3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 20.01.2022 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano RET (z ang. *REarranged during Transfection*), czyli cel terapeutyczny wskazany w opisie leku Gavreto. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). W wyszukiwaniu nie uwzględniono stadium choroby z opisu ocenianego wskazania.

Tabela 7. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu NDRP z ukierunkowaniem na RET

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LOA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje
Iclusig	ponatinib	Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.	NDRP	Mała cząsteczka	Investor Initiated	BD – 0%	-	BD	doustnie	data zakończenia badania: 08.2018 data publikacji wyników: 24.12.2019
TAS0286/HM05	TAS0286, HM05	Otsuka Holdings Co., Ltd.	NDRP	Mała cząsteczka	Zawieszony	-	-	-	-	-
Nexavar	Sorafenib tosylate	Bayer AG	NDRP	Mała cząsteczka	Zawieszony	-	-	-	doustnie	-
Sitravatinib	sitravatinib	Mirati Therapeutics, Inc.	NDRP	Mała cząsteczka	III	45%	32%	BD	doustnie	Planowana data zakończenia badania: 12.2022
Caprelsa	wandetan b	Sanofi	NDRP	Mała cząsteczka	Zawieszony	-	-	-	doustnie	-
Cabometyx/Cometriq	cabozantinib	Exelixis, Inc.	NDRP	Mała cząsteczka	III	43%	N/A	BD	doustnie	Planowana data zakończenia badania: 30.09.2022
Gavreto	pralsetinib	Blueprint Medicines Corporation	NDRP	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	100%	09/2020	doustnie	Dopuszczone do obrotu EMA - 18.11.2021
Retevmo	selpercatin b	Eli Lilly and Company	NDRP	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	100%	05/2020	doustnie	Dopuszczone do obrotu przez EMA 11.02.2021

Źródło: Opracowanie własne na podstawie <https://www.biomedtracker.com/> [dostęp: 20.01.2022].

#### Podsumowanie:

Spośród 8 wyników wyszukiwania, które dotyczą leków celowanych na RET w NDRP, 3 leki pozostają w fazie zawieszenia (TAS0286/ HM05, Nexavar i Caprelsa), 2 są już zatwierdzone i dopuszczone do obrotu w 2021 r. (Gavreto i Retevmo). Prawdopodobieństwo dopuszczenia do obrotu różne od 0% mają jeszcze 2 inne leki, znajdujące się w fazie III, są to Sitravatinib (45%) oraz Cabometyx/Cometriq (43%). Zakończenie obu badań planowane jest na wrzesień (Cabometyx/Cometriq) i grudzień (Sitravatinib) 2022 r.

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc (ICD-10: C.34) z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 i 2040 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań w latach 2014–2019 zaczerpniętych z Krajowego Rejestru Nowotworów. Dane dotyczyły kobiet i mężczyzn w wieku 20–85+ lat.

**Tabela 8. Zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc (ICD-10: C.34) – dane KRN**

Płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Kobiety	7 322	7 503	7 729	7 746	7 800	8 468
Mężczyźni	14 680	14 459	14 465	13 796	13 422	13 801
Łącznie	22 002	21 962	22 194	21 542	21 222	22 269

Źródło: Opracowanie własne na podstawie KRN.

**Tabela 9. Prognozowana zapadalność na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc (ICD-10: C.34) – dane Globocan**

Płeć	2020	2025	2030	2035	2040
Kobiety	11 231	11 870	12 328	12 645	12 920
Mężczyźni	18 277	19 918	21 365	22 696	23 990
Łącznie	29 508	31 789	33 693	35 341	36 911

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Globocan.

Na podstawie EPAR Gavreto i Retsevmo (stosowanego w analogicznym wskazaniu) założono, że 85–95% nowotworów raportowanych kodem ICD-10: C.34 stanowią przypadki niedrobnokomórkowego raka płuca, spośród których od 1% (dolna granica przedziałów w Tabela 11 i Tabela 10) do 2% (górną granicę przedziałów w Tabela 11 i Tabela 10) posiada profil molekularny zgodny ze wskazaniem Retsevmo. Założono, że 70% nowych przypadków jest diagnozowanych w stadium zaawansowanym<sup>18</sup>.

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe (wielomian stopnia 3), charakteryzujące się najlepszym dopasowaniem do danych, które posłużyły do przeprowadzenia interpolacji liczby nowych zachorowań na NDRP na lata 2022–2026 na podstawie prognozowanych danych Globocan oraz ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na NDRP na lata 2022–2026 na podstawie historycznych danych KRN. Wyniki oszacowań przedstawiają poniższe tabele.

**Tabela 10. Liczba nowych zachorowań na NDRP z fuzją RET – ekstrapolacja z danych KRN**

Płeć	2022	2023	2024	2025	2026
Kobiety	54–108	55–110	56–113	57–115	59–117
Mężczyźni	75–157	73–154	71–151	69–148	68–146
Łącznie	132–265	132–264	132–264	132–263	131–263

Źródło: Opracowanie własne.

<sup>18</sup> ESMO 2014, [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)34808-2/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)34808-2/fulltext) [dostęp: 24.01.2022].



**Tabela 11. Liczba nowych zachorowań na NDRP z fuzją RET – interpolacja z danych Globocan**

Płeć	2022	2023	2024	2025	2026
Kobiety	70–141	71–143	72–144	73–146	73–147
Mężczyźni	116–232	118–236	120–239	121–243	123–246
Łącznie	187–374	189–378	191–383	194–387	196–392

Źródło: Opracowanie własne.

Obliczenia te posłużyły do określenia liczby nowych przypadków rocznie w latach 2023 i 2024. Z uwagi na znaczne różnice między wynikami oszacowań na podstawie danych baz KRN i Globocan przyjęto, że dolną granicę przedziału stanowiąc będzie najniższa liczebność oszacowana na podstawie bazy KRN (132 pacjentów, po zaokrągleniu 130 pacjentów), a górną najwyższa liczebność oszacowana na podstawie bazy Globocan (383 pacjentów, po zaokrągleniu 380 pacjentów). Za wariant podstawowy przyjęto średnią z wartości zaokrąglonych (255 pacjentów). Ostatecznie liczbę nowych przypadków rocznie w latach 2023 i 2024 szacuje się na 255 (130–380) osób.

Oszacowania obarczone są niepewnością związaną m.in z odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

Zgodnie z informacją w ChPL, leczenie należy kontynuować, dopóki u pacjenta nie wystąpi progresja choroby albo niemożliwa do zaakceptowania toksyczność. W badaniu rejestracyjnym mediana PFS wynosiła ok. 16 miesięcy (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 27 miesięcy) – należy spodziewać się kumulacji pacjentów kwalifikujących się do terapii Gavreto w kolejnych latach.

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 255 (130–380).

Liczba osób leczonych rocznie: 255 (130–380).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 255 (130–380).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 130 (70–190).

Szacowana populacja w drugim roku: 400 (200–580).

W okresie stabilnym (od czwartego roku) – około 590 (300–860) pacjentów w ciągu roku.

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Oszacowana roczna liczba nowych przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca z fuzją RET w stadium zaawansowanym wynosi 255 (130–380) pacjentów rocznie.

Lek stosowany jest do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji powyżej roku wyniosła w badaniu rejestracyjnym ok. 16 miesięcy (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 27 miesięcy) – należy spodziewać się kumulacji pacjentów w następujących latach. Szacuje się, że w pierwszym roku leczonych będzie 130 (70–190) pacjentów, w drugim 400 (200–580) pacjentów. W okresie stabilnym (od czwartego roku) populacja docelowa będzie liczyć około 590 (300–860) pacjentów rocznie.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących pralsetynibu/Gavreto we wskazaniu monoterapia osób dorosłych z RET-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorem RET, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 26 stycznia 2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2 Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Osoby dorosłe z RET-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nielezione wcześniej inhibitorem RET	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	pralsetinib/Gavreto	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publ kacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

### 5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Gavreto.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>ARROW (BLU-667-1101)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Loxo Oncology, Inc</p>	<p>- Wieloośrodkowe; - Jednoramienne; - Brak zaślepienia; - Brak randomizacji; - Hipoteza statystyczna: Grupa 1 fazy II: Wielkość próby ok. 80 pacjentów z NDRP z fuzją genu RET, którzy wcześniej leczeni byli chemioterapią opartą na związkach platyny, zapewni ponad 95% mocy przy dwustronnym poziomie istotności 0.05 dla testowania hipotezy zerowej ORR=0,23 w porównaniu z alternatywnym ORR=0,5. Grupa 2 fazy II: Wielkość próby ok. 170 pacjentów z NDRP z fuzją genu RET (I linia leczenia), którzy wcześniej nie byli leczeni, zapewni ponad 90% mocy przy dwustronnym poziomie istotności 0.05 dla testowania hipotezy zerowej ORR=0,48 w porównaniu z alternatywnym ORR=0,61. - Okres obserwacji: Data rozpoczęcia badania: 17.03.2017 Planowana data zakończenia badania: 29.02.2024 Data międzyokresowa: 31.12.2021 - Mediana czasu obserwacji: 17,1 miesiąca</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - kobiety i mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat; - Faza I: udokumentowany patologicznie, ostatecznie zdiagnozowany, niechirurgiczny zaawansowany guz lity (wszyscy pacjenci leczeni dawką <math>&gt;120</math> mg muszą mieć guzy lite RET-dodatnie stwierdzone na podstawie miejscowego badania tkanki guza i (lub) z krwi; - Faza II: wszyscy pacjenci muszą mieć potwierdzoną onkogeną fuzję RET w guzie litym, stwierdzoną na podstawie miejscowego badania guza lub krążącego we krwi kwasu nukleinowego guza (NGS - sekwencjonowanie nowej generacji, hybrydyzacja fluorescencyjna in situ, inne) o Kohorta 1 – patologicznie udokumentowany, ostatecznie zdiagnozowany miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP z fuzją genu RET, wcześniej leczony chemioterapią opartą na związkach platyny; o Kohorta 2 - patologicznie udokumentowany, ostatecznie zdiagnozowany miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP z fuzją genu RET, nie leczony wcześniej chemioterapią opartą na związkach platyny, włączając pacjentów bez jakiegokolwiek wcześniejszej systemowej terapii. Wcześniejsza chemioterapia oparta o związki platyny jest dozwolona jedynie w schemacie terapii neo- i adjuwantowej, jeśli ostatnia dawka platyny została pobrana przez pacjenta 4 i więcej miesięcy przed pierwszym podaniem leku badanego; - niechirurgiczna choroba (dla fazy I: pacjent po progresji po standardowej terapii lub odpowiedź na standardową terapię była nieadekwatna, lub pacjent wykazuje brak tolerancji na tę terapię, lub badacz ustalił, że standardowa terapia nie jest odpowiednia dla tego pacjenta lub brak akceptowalnej standardowej terapii dla tej konkretnej choroby); - dla fazy II: pacjenci muszą mieć mierzalną chorobę zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; - pacjent wyraża zgodę na dostarczenie tkanki nowotworowej (archiwalnej lub świeżej biopsji) w celu potwierdzenia statusu RET i jest skłonny rozważyć wykonanie biopsji guza w trakcie leczenia, jeśli badacz uzna to za bezpieczne i medycznie wykonalne; - ocena ogólnej sprawności pacjenta ECOG wynosi 0-1.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> - nowotwór pacjenta posiada inna pierwotną mutację kierującą inną niż RET (np. NDRP z mutacją EGFR, ALK, ROS1 lub BRAF); - Inadequate haematologic and/or end-organ function - QTcF<math>&gt;470</math> ms lub osobisty/rodzinny wywiad w kierunku zespołu wydłużonego QT lub wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes (TdP); - istotna, niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa; - przerzuty do obwodowego układu nerwowego (OUN) związane z postępującymi objawami neurologicznymi lub wymagające zwiększenia dawek kortykosteroidów w celu opanowania choroby;</p>	<p>Interwencja: BLU-667 (pralsetyn b), doustnie 400 mg, raz dziennie w 28 dniowych cyklach Brak komparatora – badanie jednoramienne</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. objective response rate, ORR) – odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów RECIST 1.1 lub RANO (średnio co 8 lub 16 tygodni w oparciu o cykl leczenia); - Bezpieczeństwo – liczba pacjentów z niepożądanymi zdarzeniami i ciężkimi niepożądanymi (ocena po każdym 28-dniowym cyklu przez średnio 24 miesiące lub krócej, jeśli pacjent zakończy wcześniej badanie, oraz 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku).</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DoR) – liczba miesięcy od daty rozpoczęcia całkowitej lub częściowej odpowiedzi (PR lub CR), a następnie potwierdzona, do daty progresji choroby lub śmierci (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej; ocena dokonywana średnio co 8 lub 16 tygodni w zależności od cyklu leczenia); - Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS) – czas pomiędzy pierwszą dawką leku a wystąpieniem progresji lub śmierci (ocena średnio co 8 lub 16 tygodni w zależności od cyklu leczenia); - Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) – czas pomiędzy pierwszą dawką leku a śmiercią (ocena średnio co 8 lub 16 tygodni w zależności od cyklu leczenia).</p>

		<p>- klinicznie objawowa choroba śródmiąższowa płuc (ILD) lub śródmiąższowe zapalenie płuc, w tym popromienne zapalenie płuc;</p> <p>- pacjent, który otrzymywał następujące terapie przeciwnowotworowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Jakakolwiek ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa (z wyjątkiem immunoterapii lub innych terapii przeciwciałami) i wszystkie formy radioterapii w ciągu 14 dni lub 5 okresów połowicznego rozpadu przed podaniem pierwszej dawki leku badanego. Podawanie BLU-667 można rozpocząć w tych okresach przerwy w leczeniu, jeśli badacz uzna, że jest to bezpieczne i leży w najlepszym interesie pacjenta, po uzyskaniu uprzedniej zgody sponsora.</li> <li>o Jakakolwiek immunoterapia lub inna terapia przeciwciałami w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki leku badanego (toksyczność związana z układem immunologicznym musi ustąpić do &lt;2 stopnia przed rozpoczęciem leczenia produktem BLU-667);</li> </ul> <p>- wcześniejsze leczenie selektywnym inhibitorem RET, takim jak LOXO-292 (selperkatyn b, Retsevmo);</p> <p>- inny, w wywiadzie, pierwotny nowotwór złośliwy, który został zdiagnozowany lub wymagał terapii (z wyjątkiem podtrzymującej terapii antyhormonalnej) w ciągu ostatniego roku;</p> <p>- ciąża, karmienie piersią, lub niechęć do stosowania antykoncepcji.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u>  Populacja skuteczności, n= 233  (Populacja ta obejmuje pacjentów z badania fazy I i II (kohorta 1, 2, 8), którzy przyjmowali raz dziennie dawkę leku równą 400 mg w dniu/ lub przed 22.05.2020 r.)  W tym:  Wcześniej leczeni, n=158 (CHT oparta na platynie, n=136; CHT bez platyny, n=22),  Nieleczeni wcześniej (<i>treatment naive</i>), n=75.  <i>Kohorta 1: pacjenci z NDRP z fuzją genu RET wcześniej leczeni chemioterapią opartą na związkach platyny.</i>  <i>Kohorta 2: pacjenci z NDRP z fuzją genu RET nie leczeni wcześniej z powodu choroby przerzutowej.</i>  <i>Kohorta 8: pacjenci z NDRP z fuzją genu RET wcześniej leczeni chemioterapią opartą na związkach platyny (tylko w Chinach).</i></p> <p><u>Mediana wieku:</u>  60,0 lat (min-max: 26-87) dla całej populacji skuteczności.</p>		
--	--	---	--	--

## 5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 14. Dane o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących pralsetynibu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	NCT04204928: Pre-Approval Access Program (PAAP) for Pralsetinib (BLU-667) in Patients With Unresectable or Metastatic NSCLC or MTC	bd	Zatwierdzony do wprowadzenia do obrotu przez U.S. FDA	bd	bd	bd	bd	bd	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04204928?term=pralsetinib&amp;cond=NSCLC&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04204928?term=pralsetinib&amp;cond=NSCLC&amp;draw=2&amp;rank=1</a>	brak
Nie	NCT04222972: A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (AcceleRET-Lung)	III	rekrutuje	pierwsza	24.07.2020	30.09.2023	31.12.2024	226	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04222972?term=pralsetinib&amp;cond=NSCLC&amp;draw=2&amp;rank=2">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04222972?term=pralsetinib&amp;cond=NSCLC&amp;draw=2&amp;rank=2</a>	brak
Tak	NCT03037385: Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, Pralsetinib (BLU-667), in Patients With Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Advanced Solid Tumors (ARROW)	I/II	rekrutuje	Pierwsza/kolejna	17.03.2017	31.12.2021	29.02.2024	647	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03037385?term=pralsetinib&amp;cond=NSCLC&amp;draw=2&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03037385?term=pralsetinib&amp;cond=NSCLC&amp;draw=2&amp;rank=3</a>	Czerwiec 2021 <sup>a</sup>
bd	NCT04302025: A Study of Alectin b, Entrectinib, Vemurafen b Plus Cobimetinib, or Pralsetinib in Patients With Resectable Stages II-III Non-Small Cell Lung Cancer With ALK, ROS1, NTRK, BRAF V600, or RET Molecular Alterations	II	rekrutuje	Nieokreślona (w kryteriach wyłączenia jest mowa o wcześniejszych terapiach raka płuca, ale w ciągu ostatnich 2 lat),	06.11.2020	15.08.2028	15.08.2028	60	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302025?term=pralsetinib&amp;cond=NSCLC&amp;draw=2&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302025?term=pralsetinib&amp;cond=NSCLC&amp;draw=2&amp;rank=4</a>	brak
Bd	NCT04697446: External Control, Observational, Retrospective Study Comparing Pralsetin b to Best Available Therapy in Patients With RET-Fusion Positive NSCLC	bd	Rejestracja przez zaproszenie	Druga/kolejna	01.12.2020	32.10.2021	31.10.2021	279	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04697446?term=pralsetinib&amp;cond=NSCLC&amp;draw=2&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04697446?term=pralsetinib&amp;cond=NSCLC&amp;draw=2&amp;rank=5</a>	brak



Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	NCT05170204: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Therapies in Cohorts of Participants With Locally Advanced, Unresectable, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	III	Jeszcze nie rekrutuje	Druga/kolejna	16.05.2022	17.06.2029	14.04.2035	320	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05170204?term=pralsetinib&amp;cond=NSCLC&amp;draw=2&amp;rank=6">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05170204?term=pralsetinib&amp;cond=NSCLC&amp;draw=2&amp;rank=6</a>	brak

<sup>a</sup> Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al., Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):959-969. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3. Epub 2021 Jun 9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):e347.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 21.01.2022].

#### Podsumowanie:

Badanie NCT03037385 jest badaniem rejestracyjnym dla Gavreto i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Jedno z badań (NCT04697446), już zakończonych, jest badaniem retrospektywnym porównującym wskaźnik obiektywnych odpowiedzi pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię vs. pralsetynib. NCT04204928 to program dostępu przed zatwierdzeniem pralsetynibu przez FDA u pacjentów m.in. z nieresekcyjnym lub przerzutowym NDRP – poza informacją o aktualnym statusie BLU-667, jako już zatwierdzonego przez FDA leku, brak jest jakichkolwiek innych informacji dotyczących tego badania. W Polsce rekrutacja odbywa się do badania III fazy (NCT04222972), którego przedmiotem badanie jest porównanie standardowej terapii do leczenia pralsetynibem w I linii leczenia - planowane zakończenie badania to grudzień 2024 r. Resekcyjne NDRP z mutacjami ALK, ROS1, NTRK, BRAF-600 oraz RET są wskazaniem w badaniu II fazy NCT04302025 - jako interwencja zastosowane w nim są kombinacje różnych substancji w zależności od badanej kohorty: alektynib, entrketynib, wemurafenib + kobimetynib, pralsetynib oraz zabiegu chirurgicznego i chemioterapii. Najbardziej odległym w czasie jest badanie III fazy, NCT05170204, które rozpocznie się w maju br., a zakończenie planowane jest na 2035 rok. Badanie dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa wielokrotnych terapii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym NDRP w stadium III.

## 5.4 Ocena jakości badań

### 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania rejestracyjnego ARROW.

**Tabela 15. Ocena jakości badania rejestracyjnego ARROW wg NICE**

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak

Podsumowanie:

Jakość badania rejestracyjnego ARROW (na podstawie dokumentu EPAR i publikacji Gainor 2021) oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Jeden punkt odjęto z powodu braku informacji o sposobie rekrutacji uczestników tj. czy przebiegała ona w sposób konsekwentny.

### 5.4.2. Opis komparatora

Badanie ARROW było badaniem jednoramiennym – nie zastosowano komparatora.

Wg EPAR Gavreto pacjenci z RET-dodatnim NDRP otrzymują obecnie ten sam standard terapii, co pacjenci z NDRP bez żadnych mutacji kierujących. Standardowym leczeniem systemowym pierwszej linii u chorych na zaawansowanego, nieresekcyjnego NDRP bez mutacji kierujących są chemioterapia oparta na związkach platyny i/ lub immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych. Obecnie rekomendowane schematy po progresji choroby po leczeniu na bazie związków opartych na platynie to: monoterapia inhibitorami immunologicznych punktów końcowych, chemioterapia z wykorzystaniem pojedynczego leku lub docetaksel w skojarzeniu z ramucyrumabem. W przypadku opornych na leczenie pacjentów po zastosowaniu w/w opcji terapeutycznych, dalszą terapią możliwą do zastosowania jest zapewnienie najlepszej opieki wspomagającej lub udział w badaniu klinicznym.

Od roku 2021 do obrotu na rynku UE dopuszczony jest produkt leczniczy Retsevmo (selperkatynib), zarejestrowany w terapii celowanej zaawansowanego NDRP z fuzją genu RET u dorosłych pacjentów, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

Rekomendowane terapie alternatywne z uwzględnieniem faktu, iż pacjenci z NDRP RET+ otrzymują standardową terapię, jak pacjenci z NDRP bez żadnych mutacji kierujących (chyba, że w wytycznych istnieją celowane terapie na RET):

#### **Wg PTOK 2019:**

I linia leczenia:

- dwulekowa CHT z cisplatyną lub karboplatyną;
- pembrolizumab.

II linia leczenia:

- CHT (docetaksel lub pemetreksed);
- niwolumab lub pembrolizumab;

- 
- docetaksel + nintedanib;
  - paliatywna radioterapia;
  - postępowanie objawowe.

#### **ESMO 2020:**

I linia:

- pembrolizumab;
- dwulekowy schemat chemioterapii opartej na związkach platyny (cisplatyna/karboplatyna + gemcytabina, winorelbina, taksany);
- CHT oparta na związkach platyny i inhibitorów PD-(L1);
- pembrolizumab i karboplatyna z paklitakselem lub paklitakselem związanym z albuminami;
- pembrolizumab z pemetreksedem i CHT opartą na związkach platyny;
- bewacyzumab w połączeniu z paklitakselem lub karboplatyną.

II linia:

- immunoterapia – inhibitory PD-1 i PD-L1;
- docetaksel i pemetreksed;
- docetaksel z ramucirumabem lub nintedanibem;
- erlotynib;
- selperkatynib lub **pralsetynib**.

#### **ASCO I 2021:**

I linia:

- selperkatynib lub **pralsetynib**;
- standardowa terapia oparta na wytycznych.

II linia:

- standardowe leczenie oparte na wytycznych;
- selperkatynib lub **pralsetynib**.

#### **ASCO II 2021:**

I linia:

- pembrolizumab;
- pembrolizumab / karboplatyna/ pemetreksed lub paklitaksel.

II linia:

- niwolumab lub pembrolizumab lub atezolizumab;
- CHT oparta na związkach platyny;
- docetaksel;
- pemetreksed.

#### **NCCN 2021:**

I linia:

- pembrolizumab/karboplatyna (lub cisplatyna)/ pemetreksed;
- karboplatyna/pemetreksed.

II linia:

- niwolumab;
- pembrolizumab;
- atezolizumab;
- docetaksel;
- gemcytabina;

- ramucirumab/ docetakse;
- paklitaksel związany z albuminami.

Wytyczne ASCO I 2021 zawierają w swoich wytycznych pralsetynib do stosowania w pierwszej i dalszych liniach leczenia, a wytyczne ESMO 2020 do stosowania w kolejnych liniach leczenia.

Podsumowanie:

Badanie rejestracyjne Gavreto jest badaniem jednoramiennym, nie zastosowano komparatora, przez co ilościowe określenie korzyści klinicznych leczenia jak i rozróżnienie efektu stosowania leku od naturalnego przebiegu choroby jest niemożliwe. W EPAR podano, że obecnie pacjenci z RET-dodatnim NDRP otrzymują ten sam standard terapii, co pacjenci z NDRP bez żadnych mutacji kierujących.

#### 5.4.3. Opis punktów końcowych

##### Śmiertelność (drugorzędowy punkt końcowy)

Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) – drugorzędowy punkt końcowy, czas od podania pierwszej dawki leku do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.

Jakość życia – badawczy punkt końcowy, brak szczegółów i odniesienia do wyników w EPAR i w publikacji Gainor et al. 2021, protokół badania niedostępny.

Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health related quality of life, HRQoL) – ocena zmiany jakości życia pacjentów poddanych leczeniu mierzona za pomocą kwestionariusza (nie sprecyzowano rodzaju kwestionariusza; brak danych dot. jakości życia).

##### Wyleczenie

Brak punktów końcowych związanych z wyleczeniem; całkowita odpowiedź na leczenie była składową ORR.

##### Zastępcze punkty końcowe

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR); pierwszorzędowy punkt końcowy – definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie (zniknięcie zmian nowotworowych) lub częściową odpowiedź. Ocena dokonywana była przez niezależny komitet w oparciu o RECIST v1.1 lub RANO.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DoR); drugorzędowy punkt końcowy – czas od całkowitej lub częściowej (w zależności, która pierwsza została zarejestrowana) odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub śmierci (w zależności, która była pierwsza). Ocena dokonywana przez niezależny komitet w oparciu o RECIST v1.1.

Przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS); drugorzędowy punkt końcowy – od pierwszej dawki do progresji choroby lub śmierci (bez względu na przyczynę). Ocena dokonywana przez niezależny komitet w oparciu o RECIST v1.1.

#### 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy.

#### 5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Badanie prowadzone metodą otwartej próby;
- Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi;
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu;
- Znaczna niejednorodność populacji włączanej do analizy bezpieczeństwa pod względem wieku, typu choroby nowotworowej, podawanej dawki, co utrudnia wiarygodną ocenę bezpieczeństwa stosowania pralsetynibu.

---

#### 5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego. Oszacowania oparte na porównaniu z historyczną grupą kontrolną lub historią naturalną choroby nie byłyby wiarygodne z uwagi na brak dobrej jakości danych odnoszących się ściśle do populacji ze wskazania leku Gavreto (pacjentów z RET-dodatnim NDRP).

### 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie rejestracyjne ARROW było badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE do oceny jakości badań jednoramiennych (7/8 pkt.), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Gavreto jest obarczone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora.

Oszacowanie względnego efektu leczenia jest niemożliwe bez odniesienia wyników badania chociażby do danych historycznych lub porównania ich z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwoliłyby na uzyskanie dowodów o wiarygodności porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.



## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Poziom dowodów naukowych F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków).

Skuteczność produktu leczniczego Gavreto zbadano u pacjentów z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP w badaniu BLU-667-1101 (ARROW), wielośrodkowym, otwartym, wielokohortowym badaniu klinicznym fazy I/II bez randomizacji. Do badania włączono, w oddzielnych grupach, pacjentów z RET-dodatnim NDRP, który uległ progresji po chemioterapii na bazie platyny, jak również pacjentów, u których progresja wystąpiła po uprzedniej terapii innej niż oparta na platynie lub którzy nie byli uprzednio poddani terapii systemowej. Badanie trwało w momencie uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Od wszystkich pacjentów z NDRP wymagano obecności choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej, mierzalnej przy użyciu kryteriów RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) wersja 1.1 (v1.1) oraz obecności fuzji RET potwierdzonej lokalnym testem (sekwencjonowaniem nowej generacji [ang. Next Generation Sequencing, NGS], hybrydyzacją fluorescencyjną in situ [ang. fluorescence in situ hybridization, FISH], innym). Włączono pacjentów z obecnością bezobjawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), w tym pacjentów stosujących steroidy w stałej lub malejącej dawce w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania. Protokół wykluczał pacjentów ze znaną pierwotną zmianą czynnika innego niż fuzje RET, pacjentów z zespołem przedłużonego odstępu QT lub Torsades de pointes w wywiadzie lub z zespołem przedłużonego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, z klinicznymi objawami nieinfekcyjnego zapalenia płuc oraz wszelkimi wcześniejszymi lub trwającymi, klinicznie istotnymi stanami chorobowymi, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo pacjenta.

Pierwszorzędowym wskaźnikiem pomiaru skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), według RECIST v1.1 oceniany przez Zślepiiony Niezależny Komitet Oceniający (ang. blinded independent central review, BICR). Drugorzędowymi wskaźnikami pomiaru skuteczności były czas trwania odpowiedzi (DoR), czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS).

Grupa do analizy skuteczności składała się z 233 pacjentów z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP, leczonych dawką początkową 400 mg doustnie raz na dobę, w tym z 75, którzy nie byli uprzednio poddani leczeniu oraz 136, którzy otrzymywali poprzednio chemioterapię na bazie platyny. Od czasu ostatniego odcięcia danych klinicznych mediana czasu trwania obserwacji wynosiła ok. 17 miesięcy.

Charakterystyka demograficzna 233 pacjentów była następująca: 52,4% kobiety, 51,9% rasy białej, 39,5% Azjaci, 3,9% Hiszpanie/Latynosi, mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 26 do 87), z 37,8% pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat. U większości pacjentów wyjściowy stan sprawności według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił 0 (33,5%) lub 1 (63,9%), rozpoznano u nich chorobę w fazie rozsiewu (97,4%), nigdy nie palili (62,2%) lub palili w przeszłości (33,5%) oraz rozpoznano u nich typ gruczolakoraka (96,1%). U 37,3% pacjentów obserwowano występowanie w przeszłości przerzutów do mózgu. U pacjentów, którzy otrzymywali poprzednio chemioterapię na bazie platyny (N=136), mediana wcześniejszych terapii systemowych wynosiła 2 (zakres 1–8). Oprócz chemioterapii na bazie platyny, u 40,4% stosowano uprzednio terapię anty-PD-1/PD-L1, u 27,9% inhibitory wielokinazowe (ang. multikinase inhibitors, MKI), a 47,8% otrzymało wcześniejszą radioterapię. 21,3% pacjentów uprzednio niepoddanych terapii systemowej (N=75) otrzymało wcześniejszą radioterapię. Fuzje RET wykryto u 79,4% pacjentów przy użyciu NGS (42,9% próbek guza; 15,9% próbek krwi lub osocza, 20,6% nieznanymi), 18,0% przy użyciu FISH, a 2,6% przy użyciu innych metod. Najczęstszymi partnerami fuzyjnymi RET były KIF5B (70,4%) oraz CCD6 (17,6%).

Wyniki skuteczności podsumowano w Tabeli 16. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 1,8 miesiąca dla populacji ogólnej (zakres 0,9–11,4 miesięcy), jak również dla pacjentów otrzymujących wcześniej chemioterapię na bazie platyny (zakres 1,3–11,4 miesięcy) oraz u pacjentów uprzednio nie poddanych terapii (zakres 0,9–6,1 miesięcy).

**Tabela 16. Wyniki badania ARROW; grupa pacjentów z RET-dodatnim NDRP (data odcięcia danych: 06.11.2020)**

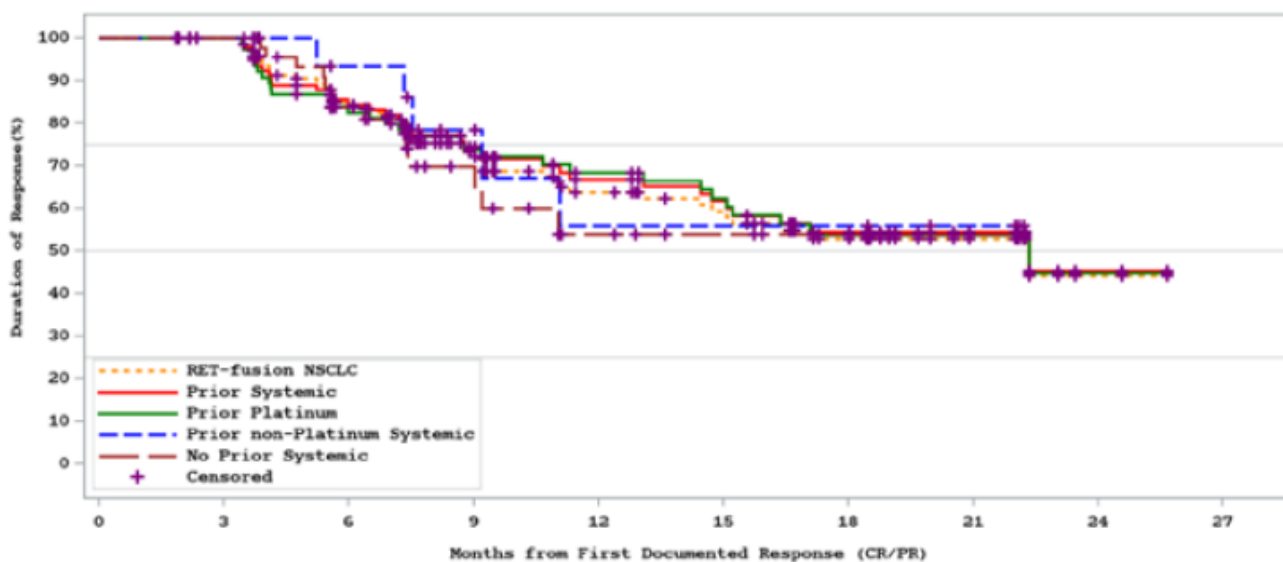
Punkt końcowy	Populacja skuteczności (N=233)	Wcześniejsze leczenie – platyna CHT (N=136)	Wcześniejsze leczenie – bez platyny (N=22)	Nieleczeni wcześniej (N=75)
Mediana OS – Przeżycie całkowite (95% CI) [miesiące]	NR (NR–NR)	NR	NR	NR

Punkt końcowy	Populacja skuteczności (N=233)	Wcześniej leczeni – platyna CHT (N=136)	Wcześniej leczeni – bez platyny (N=22)	Nieleczeni wcześniej (N=75)
QoL – Jakość życia	Nie przedstawiono danych w EPAR – protokół badania niedostępny. Wiadomo, że zmiana jakości życia, mierzona za pomocą kwestionariusza (nieokreślonego w EPAR), jest jednym z celów eksploracyjnych badania.			
ORR – Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (95% CI) [n (%)]	150 (64,4) (57,9–70,5)	80 (58,8) (50,1–67,2)	16 (72,7) (49,8–89,3)	54 (72,0) (60,4–81,8)
Mediana DoR – Czas trwania odpowiedzi (95% CI) [miesiące]*	22,3 (14,7–NR)	22,3 (15,1–NR)	NR (9,2–NR)	NR (9,0–NR)
Mediana PFS – Przeżycie wolne od progresji (95% CI) [miesiące]*	16,4 (11,0–24,1)	16,5 (10,5–24,1)	12,8 (9,1–NR)	13,0 (9,1–NR)

NR (*not reached*) – nie osiągnięto;

\*Szacowanie metodą Kaplana-Meiera, obserwowane wartości nie są jeszcze dostępne (badanie wciąż trwa).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Gavreto, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 24.01.2022].



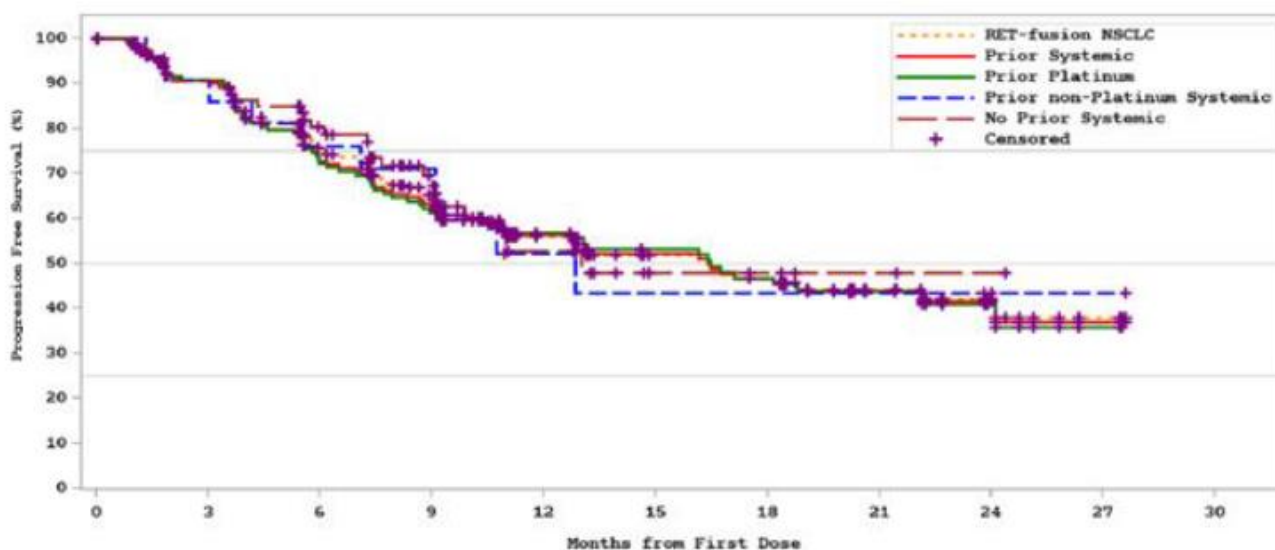
**Figure 31. Kaplan-Meier Survival Curves of Duration of Response (Confirmed Response Patients with RET Fusion-Positive NSCLC Treated at 400 mg QD, Efficacy Population)**

**Abbreviations:** NSCLC= non-small cell lung cancer; QD= once daily; RET= rearranged during transfection;

**Data cut-off date:** 06 November 2020. **Enrolment cut-off date:** 22 May 2020. **Source:** Figure 15.2.4.1-2.4.2

**Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi (DoR), populacja skuteczności – data odcięcia danych: 06.11.2020**

Źródło: EPAR Gavreto, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 24.01.2022].



**Figure 32. Kaplan-Meier Survival Curves of Progression-Free Survival (Patients with RET Fusion-Positive NSCLC Treated at 400 mg QD, Efficacy Population)**

Abbreviations: NSCLC= non-small cell lung cancer; QD= once daily; RET= rearranged during transfection;  
Data cut-off date: 06 November 2020. Enrolment cut-off date: 22 May 2020. Source: Figure 15.2.3.1-2.4.2

**Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od progresji (PFS), populacja skuteczności – data odcięcia danych: 06.11.2020**

Źródło: EPAR Gavreto, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 24.01.2022].

ORR i mediana DoR dla 233 pacjentów z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP w grupie do analizy skuteczności wynosiły odpowiednio 64,4% (95% CI: 57,9; 70,5) i 22,3 miesiąca (95% CI: 14,7; NR).

Nie zaobserwowano istotnej klinicznie różnicy w skuteczności u pacjentów z partnerem fuzyjnym KIF5B lub CCDC6. Wskaźniki odpowiedzi oceniane przez BICR wynosiły: ORR=67,7% (95% CI: 59,9, 74,8) u 164 pacjentów z partnerem fuzyjnym KIF5B; oraz ORR=68,3% (95% CI: 51,9, 81,9) u 41 pacjentów z partnerem fuzyjnym CCDC6.

ORR w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych oceniany przez BIRC wynosił 70,0% (95% CI: 34,8, 93,3) u 10 pacjentów z odpowiedzią możliwą do oceny, z przerzutami do mózgu w stanie wyjściowym, w tym u 3 pacjentów z odpowiedzią całkowitą. U wszystkich pacjentów z mierzalną zmianą docelową guz uległ zmniejszeniu w wyniku leczenia pralsetynibem.

W badaniu ARROW (N=528) 37,8% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w farmakokinetyce, bezpieczeństwie i skuteczności w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Podsumowanie:

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu ARROW nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Mediana przeżycia całkowitego dla populacji skuteczności w momencie odcięcia danych (06.11.2020 r., przy szacowanej medianie obserwacji wynoszącej 17,1 miesiąca) nie została osiągnięta. Z całej badanej populacji skuteczności (N=233) 150 pacjentów uzyskało potwierdzoną odpowiedź według centralnej, niezależnej, zaślepiętej komisji (pełna odpowiedź – n=11, częściowa odpowiedź – n=139), co daje odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią – BOR (ang. *Best Overall Response*) – równy 64,4% (95% CI: 57,9-70,5). Uzyskane odpowiedzi były wg EPAR szybkie (mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1,8 miesiąca) i trwałe (DoR  $\geq$  6 miesięcy u 68% pacjentów), ale obserwowane mediany DoR, OS, PFS nie zostały jeszcze osiągnięte (zgodnie z EPAR wyniki szacowania metodą Kaplana-Meiera są następujące: DoR=22,3 miesiąca, a PFS=16,4 miesiąca).

Komitet ds. Produktów Lecznicych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków uznał, że wykazano istotną korzyść terapeutyczną pralsetynibu niezależnie od linii leczenia w populacji z RET-dodatnim NDRP. Według oceny Komitetu (dane z EPAR) wynika to ze zróżnicowanego profilu bezpieczeństwa, wygodnego

---

sposobu podawania doustnego oraz zapewnienia alternatywnego leczenia o nowym mechanizmie działania w kontekście wysokiego wskaźnika trwałych odpowiedzi, co pozwala oczekiwać, że pralsetynib będzie co najmniej podobnie skuteczny, tak jak dostępne opcje leczenia pierwszej linii, tj. chemioterapia, immunoterapia lub immunochemioterapia. Z uwagi na obserwowany odsetek odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie pralsetynibem Komitet oczekuje, że lek ten będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby zdrowotne u chorych wcześniej już leczonych w podobnym stopniu, jak w przypadku leczenia selperkatynibem (Retsevmo), który został dopuszczony warunkowo do obrotu na rynku europejskim do leczenia NDRP z fuzją genu RET u dorosłych po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i/lub chemioterapia opartą na związkach platyny.

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną ocenę wpływu przedmiotowej technologii na przebieg choroby i analizowane w badaniu punkty końcowe.

Brak jest opublikowanych danych dot. jakości życia, dlatego nie ma możliwości wnioskowania o wpływie leczenia na zmianę jakości życia pacjentów z RET-dodatnim NDRP.

Wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badania ARROW z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby, byłoby obciążone znaczną niepewnością.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Według informacji zawartych w EPAR Gavreto do populacji bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym BLU-66701101 (ARROW) włączeni byli pacjenci leczeni pralsetynibem (n=354, z czego 179 miało NDRP), którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (400 mg/dzień) w momencie odcięcia danych 18.11.2019 r. Baza danych populacji bezpieczeństwa była aktualizowana 2 razy: z datą odcięcia 22.05.2020 r. (n=471, w tym 233 z NDRP) oraz z datą odcięcia 06.11.2020 r. (n=528, w tym 281 z NDRP).

Większość leczonych pacjentów (99,4% ogółem, a 99,3% tych z NDRP) doświadczyła co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego różnego stopnia, niezależnie od związku z badanym lekiem, a ponad połowa doświadczyła ciężkich zdarzeń niepożądanych (54,5% – 288/528, a 59,1% wśród pacjentów z NDRP – 166/281). Wśród najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych były: zapalenie płuc spowodowane zakażeniem – pneumonia (9,8% ogółem, 11,7% wśród subpopulacji z NDRP), progresja choroby (7,8% ogółem, 7,5% u subpopulacji z NDRP) oraz niezakaźne zapalenie płuc – pneumonitis (4,5% ogółem, 4,6% pacjentów z NDRP). Wśród zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia najczęstszymi były: anemia (ogółem: n=91, tj. 17,2%; RET-dodatni NDRP: n=46, tj. 16,4%), nadciśnienie (ogółem: n=85, tj. 16,1%; RET-dodatni NDRP: n=45, tj. 16,0%) oraz neutropenia (ogółem: n=59, tj. 11,2%; RET-dodatni NDRP: n=30, tj. 10,7%).

W związku z zaistniałymi zdarzeniami niepożądanymi leczenie przerwano ogółem u 363 pacjentów (68,8%), wśród pacjentów z NDRP odsetek ten wyniósł 67,6% (190/281). Dawkę leku zredukowano u 239 pacjentów ogółem (45,3%); u pacjentów z NDRP odsetek wyniósł 44,8%. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do dyskontynuacji leczenia u 17,2% populacji bezpieczeństwa, a 19,6% (55 z 281) w subpopulacji z NDRP. Progresja choroby (zgłoszona jako zdarzenie niepożądane) wystąpiła u 15 pacjentów (2,8%) – u 10 z NDRP (3,6%). Sześćdziesięciu sześciu pacjentów (12,5%) zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych (n=35, 12,5% z NDRP), z czego 6 pacjentów zmarło, wg oceny badaczy, z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z pralsetynibem (rabdomioliza, zapalenie płuc, śmierć 2 pacjentów: 1 z przyczyn nieznanych i 1 – wieloczynnikowa).

### Działania niepożądane wg ChPL Gavreto

Na podstawie ChPL zidentyfikowano najczęstsze działania niepożądane: niedokrwistość (47,2%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (46,0%), neutropenia (43,9%), zaparcie (41,9%), ból mięśniowo-szkieletowy (39,8%), zmęczenie (37,3%), leukopenia (35,4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (33,9%) oraz nadciśnienie tętnicze (33,0%). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc spowodowane zakażeniem (11,7%), niezakaźne zapalenie płuc (5,3%) oraz niedokrwistość (3,8%).

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawia Tabela 17.

**Tabela 17. Niepożądane działania leku u pacjentów otrzymujących 400 mg pralsetynib w monoterapii, w leczeniu NDRP z RET (badanie ARROW) wg ChPL**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane leku i kategoria częstości	Pralsetynib (N=528)	
		Objawy toksyczności wszystkich stopni (%)	Objawy toksyczności stopnia 3., 4. (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często		
	Zapalenie płuc <sup>1</sup>	17,4	10,2
	Zakażenie dróg moczowych	12,7	3,8
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często		
	Niedokrwistość <sup>2</sup>	47,2	71,6
	Neutropenia <sup>3</sup>	43,9	20,1
	Leukopenia <sup>4</sup>	35,4	8,3
	Limfopenia <sup>5</sup>	22,3	14,2
	Trombocytopenia <sup>6</sup>	18,8	4,7
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często		
	Hipokalcemia	20,6	3,6
	Hiperfosfatemia	17,8	0,2
	Hipoalbuminemia	11,6	-
	Hipofosfatemia	10,4	5,5
	Hiponatremia	10,2	4,2
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często		
	Zaburzenia smaku <sup>7</sup>	15,9	-
	Ból głowy <sup>8</sup>	15,7	0,4
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często		
	Nadciśnienie tętnicze <sup>9</sup>	33,0	16,1
	Krwotok <sup>10</sup>	18,8	3,0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często		
	Kaszel <sup>11</sup>	23,7	0,6
	Duszność	16,9	2,1
	Nieinfekcyjne zapalenie płuc	11,6	3,0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często		
	Zaparcie	41,9	0,6
	Biegunka	29,4	2,8
	Suchość błony śluzowej jamy usnej	15,9	-
	Nudności	15,9	0,2
	Ból brzucha <sup>13</sup>	15,3	1,3
	Wymioty	12,3	1,1
	Często		
	Zapalenie jamy ustnej <sup>14</sup>	6,8	1,3
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często		
	Zwiększenie aktywności AspAT*	46,0	5,7
	Zwiększenie aktywności AlAT*	33,9	4,2
	Hiperbilirubinemia <sup>15</sup>	13,4	1,3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często		
Wysypka <sup>16</sup>	17,2	-	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często		
	Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>17</sup>	39,8	2,1
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	16,3	6,4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często		
	Zmęczenie <sup>18</sup>	37,3	4,0
	Obrzęk <sup>19</sup>	28,2	0,2
	Gorączka	25,2	1,1



Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane leku i kategoria częstości	Pralsetynib (N=528)	
		Objawy toksyczności wszystkich stopni (%)	Objawy toksyczności stopnia 3., 4. (%)
Zaburzenia serca	Często Wydłużenie odstępu QT <sup>20</sup>	5,1	0,4
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często Zwiększenie poziomu kreatyniny we krwi	22,3	0,4
Badania diagnostyczne	Bardzo często Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	10,4	1,1

<sup>1</sup>w tym zapalenie płuc, zapalenie płuc o etiologii pneumocystis jiroveci, cytomegalowirusowe zapalenie płuc, atypowe zapalenie płuc, zakażenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie płuc o etiologii haemophilusowej, zapalenie płuc o etiologii grypowej, paciorkowcowe zapalenie płuc, zapalenie płuc o etiologii moraxella, zapalenie płuc o etiologii gronkowcowej, zapalenie płuc o etiologii pseudomonas, atypowe zapalenie płuc o etiologii mycobacterium, zapalenie płuc o etiologii legionellowej

<sup>2</sup>w tym niedokrwistość, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zmniejszenie poziomu hemoglobiny, niedokrwistość aplastyczna

<sup>3</sup>w tym zmniejszenie liczby neutrofilów, neutropenia

<sup>4</sup>w tym zmniejszenie liczby krwinek białych, leukopenia

<sup>5</sup>w tym limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów

<sup>6</sup>w tym trombocytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi

<sup>7</sup>w tym brak odczuwania smaku, zaburzenia odczuwania smaku

<sup>8</sup>w tym ból głowy, napięciowy ból głowy

<sup>9</sup>w tym nadciśnienie tętnicze, zwiększenie ciśnienia krwi

<sup>10</sup>w tym 39 preferowanych terminów z wąskiego zakresu SMQ Haemorrhage (z wyłączeniem terminów laboratoryjnych) z wyłączeniem terminów związanych z inwazyjnym podaniem leku, terminów związanych z pęknięciem, rozsianą koagulopatią wewnątrznaczyniową, terminów związanych z krwotokami urazowymi oraz terminów związanych z krwotokami w czasie ciąży, porodu lub u noworodka

<sup>11</sup> w tym kaszel, kaszel z odkrztuszaniem

<sup>12</sup> w tym nieinfekcyjne zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc

<sup>13</sup> w tym ból brzucha, ból w nadbrzuszu

<sup>14</sup> w tym zapalenie jamy ustnej, afty

<sup>15</sup> w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemia, zwiększenie stężenia bilirubiny związanej, zwiększenie stężenia bilirubiny niezwiązanej

<sup>16</sup>w tym wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, trądzikopodobne zapalenie skóry, rumień, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa, wysypka krostkowa, wysypka plamista, wysypka rumieniowa

<sup>17</sup>w tym ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból mięśniowy, ból stawowy, ból kończyn, ból karku, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból kości, ból kręgosłupa, sztywność mięśniowo-szkieletowa

<sup>18</sup>w tym astenia, zmęczenie

<sup>19</sup>w tym obrzęk, opuchlizna twarzy, opuchlizna obwodowa, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, obrzęk okołoczołowy, obrzęk powiek, uogólniony obrzęk, opuchlizna, obrzęk miejscowy

<sup>20</sup>w tym wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zespół wydłużonego odstępu QT

\* dodatkowo, 3,0% zgłoszeń zwiększenia aktywności transaminaz (0,6% dla Stopni 3-4)

Źródło: ChPL Gavreto [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 17.01.2022].

### Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Gavreto

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), na dzień 19.01.2022 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Gavreto.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Gavreto oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

W ChPL przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

---

Szczegółowe zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu, udzielonego w procedurze dopuszczenia warunkowego:

- W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pralsetynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki oceny skuteczności u pacjentów (ok. 116 pacjentów z NDRP uprzednio niepoddanych terapii i większą ilość wyników obserwacji 136 pacjentów wcześniej leczonych terapią opartą na platynie) z badania BLU-667-1101, badania fazy I/II nad zastosowaniem pralsetynibu u pacjentów z rakiem tarczycy, NDRP oraz innymi zaawansowanymi guzami litymi do 31 grudnia 2022 r.
- W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pralsetynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki badania BLU-667-2303, otwartego badania III fazy z randomizacją nad pralsetynibem w porównaniu ze standardową terapią pierwszej linii stosowaną w leczeniu RET-dodatniego rozsialego NDRP do 31 grudnia 2026 r.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), na dzień 17.01.2022 r., odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gavreto. Zidentyfikowano 336 przypadków działań niepożądanych, w tym 149 ciężkich (z czego 30 okazało się śmiertelnymi). Najczęściej występowały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leków (155, w tym: zmęczenie, śmierć, astenia), zmiany w badaniach diagnostycznych (96, w tym: zwiększone ciśnienie krwi, zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba płytek krwi), zaburzenia żołądka i jelit (93, w tym: zaparcia, biegunka, nudności), zaburzenia układu nerwowego (80, w tym: zawroty głowy, ból głowy, utrata smaku), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (61, w tym: duszność, obrzęk płuc, kaszel), urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (54, w tym: stosowanie poza wskazaniem, celowe niewłaściwe użycie leku, upadek), zaburzenia naczyniowe (54, w tym: nadciśnienie, niedociśnienie, krwotok).

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, na dzień 17.01.2022 r., odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych dla leku Gavreto. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leków (147) w tym m.in. zmęczenie (58), śmierć (19), astenia i ból (po 12 każdy);
- zaburzenia żołądka i jelit (103), w tym m. in. zaparcia (26), biegunka (24), nudności (12);
- badania (92), w tym m.in. zwiększone ciśnienie krwi (17), zmniejszony poziom hemoglobiny/zmniejszona liczba płytek krwi/zmniejszona liczba białych krwinek (po 9 każdy), nieprawidłowa pełna morfologia krwi (8);
- zaburzenia układu nerwowego (73), w tym m.in. zawroty głowy (16), ból głowy (14), utrata smaku (9);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (70), w tym m.in. duszność (21), zapalenie płuc (19), obrzęk płuc (10).

W baza EudraVigilance, na dzień 18.01.2022 r. nie odnotowano żadnych zgłoszeń dot. stosowania Gavreto. Lek ten nie znajduje się w rejestrze „Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków”.

Podsumowanie:

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania ARROW wykazała, że wśród pacjentów z RET-dodatnim NDRP (data odcięcia danych: 06.11.2022 r.) stosujących interwencję 99,3% osób doświadczyło zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 59,1% badanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano (interruption) leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 67,6%. U 55 uczestników (19,6%) z uwagi na zdarzenia niepożądane przedwcześnie zakończono (discontinuation) leczenie pralsetynibem. Z powodu progresji choroby przerwano leczenie u 10 pacjentów (3,6%). W wyniku zdarzeń niepożądanych zmarło 35 pacjentów (12,5%), z czego 2 przypadki (<1%) były związane z pralsetynibem.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia to: anemia, nadciśnienie i neutropenia. Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane to: zapalenie płuc spowodowane zakażeniem (pneumonia), progresja choroby oraz niezakaźne zapalenie płuc (pneumonitis).

Krótki czas obserwacji badanych pacjentów, tj. mediana ekspozycji na leczenie równa ok. 8 miesięcy (min=0,3; max=28,4) ograniczają wiarygodną ocenę profilu bezpieczeństwa pralsetynibu. Konieczne jest przedstawienie dalszych wyników długookresowych w zakresie profilu bezpieczeństwa z badania BLU-667-1101 oraz przedłożenie wyników randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy AccelaRET-BLU-667-2303 w celu minimalizacji niepewności i ograniczeń wniosku.

---

Wymienione w ChPL działania niepożądane mogą wpływać na jakość życia, jednak brak jest dostępnych wyników oceniających jakość życia pacjentów stosujących pralsetynib.

Profil zgłaszanych w FDA i VigiAccess działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

### **6.3 Podsumowanie siły interwencji**

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu ARROW nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Mediana OS dla populacji skuteczności w momencie odcięcia danych nie została osiągnięta. Z całej badanej populacji skuteczności (N=233) 150 pacjentów uzyskało potwierdzoną odpowiedź na leczenie, co daje odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią – BOR – równy 64,4% (95% CI: 57,9–70,5).

Uzyskane odpowiedzi były wg EPAR szybkie (mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1,84 miesiąca) i trwałe (DoR  $\geq$ 6 miesięcy u 68% pacjentów), ale obserwowane mediany DoR, OS, PFS nie zostały jeszcze osiągnięte. Nie opublikowano danych dotyczących wpływu leczenia na jakość życia.

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną ocenę wpływu przedmiotowej technologii na przebieg choroby i analizowane w badaniu punkty końcowe.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 59,1% badanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano (interruption) leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 67,6%. U 55 uczestników (19,6%) z uwagi na zdarzenia niepożądane przedwcześnie zakończono (discontinuation) leczenie pralsetynibem. Z powodu progresji choroby przerwano leczenie u 10 pacjentów (3,6%). W wyniku zdarzeń niepożądanych zmarło 35 pacjentów (12,5%), z czego 2 przypadki (<1%) były związane z pralsetynibem.

Krótki czas obserwacji badanych pacjentów, tj. mediana ekspozycji na leczenie równa ok. 8 miesięcy (min=0,3; max=28,4), ogranicza wiarygodną ocenę profilu bezpieczeństwa pralsetynibu.

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Dane wejściowe do modelu

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

**PODJĘTO NATOMIAST PRÓBĘ PRZYBLIŻENIA OSZACOWAŃ EFEKTYWNOŚCI KOSZTOWEJ OCENIANEJ TECHNOLOGII PRZY NAJKORZYSTNIEJSZYCH DLA NIEJ ZAŁOŻENIACH.**

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: „Zalecana dawka wynosi 400 mg pralsetynibu raz na dobę na pusty żołądek.”
- Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.
- Zgodnie z ChPL „W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, na podstawie stopnia nasilenia oraz objawów klinicznych należy rozważyć przerwanie leczenia z redukcją lub bez redukcji dawki.” „Dawka podawana pacjentom może być zmniejszana o 100 mg do minimalnej dawki 100 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować dawki 100 mg przyjmowanej doustnie raz na dobę należy trwale zakończyć stosowanie produktu leczniczego Gavreto”.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Gavreto, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Informacja o cenie leku pochodzi z bazy EURIPID, wejście 02.02.2022 r. [redacted].
- Dostępna cena była ceną producenta netto, którą przeliczono do ceny hurtowej brutto, stosując polski VAT na leki 8% oraz marżę hurtową 5%. Następnie cenę przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty, w jakiej była wyrażona, [redacted], na złote polskie użyto średniego kursu walut NBP z dnia 21.01.2022 r., wynoszącego [redacted] (Tabela nr 014/A/NBP/2022).

#### 7.2.2. Wyniki

Tabela 18. Oszacowanie kosztów terapii jednego pacjenta

Wariant terapii	Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na 1 podanie	Dawka dzienna substancji czynnej	Liczba cykli w okresie	Dawka roczna substancja	Cena za 1 mg	Roczny koszt
Jednostka	[dni]	-	[mg]	[mg]	[dni]	[mg]	[PLN]	[PLN]
Dawka zalecana	1	1	400	400	365	146 000	[redacted]	[redacted]
Pierwsze zmniejszenie dawki	1	1	300	300	365	109 500	[redacted]	[redacted]
Drugie zmniejszenie dawki	1	1	200	200	365	73 000	[redacted]	[redacted]
Trzecie zmniejszenie dawki	1	1	100	100	365	36 500	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne.

#### 7.2.3. Podsumowanie

Roczny koszt terapii dawką zalecaną, tj. 400 mg Gavreto dziennie, wynosi [redacted]. W przypadku gdy z różnych przyczyn dawka ta musi być obniżona, koszt ten wynosi [redacted] dla dawki 300 mg leku dziennie, [redacted] dla dawki 200 mg dziennie oraz [redacted] dla dawki 100 mg dziennie.

## 7.3 Model farmakoekonomiczny

### 7.3.1. Założenia

#### Założenia dotyczące części klinicznej:

- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego. Wobec braku danych przyjęto, że jakość życia w okresie PFS nie jest obniżona w stosunku do populacji generalnej. Przyjęto założenie, że po okresie wstrzymania choroby progresja u osób leczonych przebiega w analogiczny sposób, jak u osób nieleczonych (założenie to jest na korzyść interwencji – stan pacjenta w kolejnych liniach leczenia pogarsza się i należy liczyć się z szybszym przebiegiem choroby).
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LYG.
- Wartość oczekiwaną czasu do progresji estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla.
- Parametry rozkładu Weibulla ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) wyznaczono metodą minimalizacji sumy kwadratów błędów (przy pomocy dodatku do programu Microsoft Excel – Solver). Na ich podstawie oszacowano wartość oczekiwaną PFS w horyzoncie dożywotnym, którą przyjęto za korzyść zdrowotną wyrażoną w LY.

#### Założenia dotyczące części ekonomicznej:

- Zgodnie z ChPL Gavreto założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby.
- Założono, że lek będzie przyjmowany zgodnie z zalecaną dawką 400 mg pralsetynibu raz na dobę wg ChPL Gavreto.
- Koszty leku oszacowano zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale „Oszacowanie kosztów terapii i komparatora”. Cena produktu leczniczego Gavreto pochodzi z bazy EURIPID.
- Nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. [redacted], inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Ze względu na to, że wykorzystane w badaniu rejestracyjnym metody sekwencjonowania NGS oraz FISH potwierdzające obecność fuzji genu RET przed rozpoczęciem leczenia są objęte refundacją w ramach wykazu badań genetycznych w chorobach nowotworowych (m.in. w ICD-10: C34 – z rozszerzeniami do pięciu znaków) zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, w oszacowaniach nie uwzględniono ich kosztów.

#### Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla wartości PFS w poszczególnych punktach czasowych.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.

### 7.3.2. Dane wejściowe

Tabela 19. Prawdopodobieństwo PFS w wybranych punktach czasowych dla populacji całkowitej

Punkt czasowy		Prawdopodobieństwo PFS		
Miesiące	Lata	%	Dolna granica 95%CI	Górna granica 95%CI
0	0,00	100%	100%	100%
3	0,25	91%	87%	95%
6	0,50	75%	69%	81%

Punkt czasowy		Prawdopodobieństwo PFS		
Miesiące	Lata	%	Dolna granica 95%CI	Górna granica 95%CI
9	0,75	65%	58%	71%
11	0,92	–	50%	–
12	1,00	56%	49%	63%
16,4	1,37	50%	–	–
18	1,50	47%	38%	55%
24	2,00	42%	33%	51%
24,1	2,01	–	–	50%

Źródło: EPAR Gavreto.

**Tabela 20. Dane wejściowe**

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka pralsetyn bu na podanie [mg]	400	ChPL Gavreto
Cykl leczenia pralsetynibem [dn]	1	ChPL Gavreto
Liczba podań w cyklu leczenia pralsetyn bem	1	ChPL Gavreto
Liczba cykli leczenia pralsetynibem w roku	365	ChPL Gavreto
Dawka roczna pralsetynibu [mg]	146 000	Oszacowanie własne na podstawie danych z ChPL Gavreto
Średnia cena za 1 jednostkę pralsetyn bu [PLN]		Baza EURIPID
Próg opłacalności (3 x PKB) [PLN]	166 758	GUS

Źródło: Opracowanie własne.

### 7.3.3. Wyniki

W poniższej tabeli (Tabela 21) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii przy powyższych założeniach na korzyść interwencji.

**Tabela 21. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny**

Wariant	Interwencja [LY]	Hipotetyczny komparator [LY]	LYG
Optymistyczny (górną granicą 95% CI)	3,12	0	3,12
<b>Oczekiwany</b>	<b>2,25</b>	<b>0</b>	<b>2,25</b>
Pesymistyczny (dolną granicą 95% CI)	1,69	0	1,69

Źródło: Opracowanie własne.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Gavreto, w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii oraz kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS zgodnie z powyższymi założeniami.

**Tabela 22. Oszacowanie rocznych kosztów terapii**

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)			
<b>Średni (cena podstawowa leku)</b>			
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)			

Źródło: Opracowanie własne.



**Tabela 23. Oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego (odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS=2,25 lat)**

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)			
<b>Oczekiwany (cena podstawowa leku)</b>			
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)			

Źródło: Opracowanie własne.

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym prognozą efektywności kosztów, wynoszącą 166 758 PLN.

**Tabela 24. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów**

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)				
Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
<b>Dla oczekiwanego kosztu</b>			<b>Dla oczekiwanego LYG</b>				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				

Źródło: Opracowanie własne.

**Podsumowanie:**

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągle, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnim wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 2,25 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 3,12 LYG (górną granicę 95% CI);
- w wariancie pesymistycznym: 1,69 LYG (dolną granicę 95% CI).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywnim wyniósł [redacted].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywnim i [redacted].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywnim [redacted].

Nie odnaleziono analiz farmakoekonomicznych zagranicznych agencji HTA, aby móc porównać inkrementalny współczynnik efektywności kosztów w innych krajach.

## 7.4 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Gavreto w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono przegląd medycznej bazy informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 24.01.2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Gavreto, pralsetinib, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W ramach przeglądu bazy Medline zidentyfikowano 1 analizę wpływu na budżet. W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych.

Zidentyfikowano analizę wpływu na budżet w USA (płatnicy: komercyjni, Medicare i Medicaid), której przedmiotem było dodanie pralsetynibu do hipotetycznego planu zdrowotnego obejmującego milion osób rocznie, w 3-letnim horyzoncie czasowym, w celu leczenia m.in. pacjentów z przerzutowym NDRP z fuzją RET. Komparatory w analizie dla pacjentów z NDRP obejmowały selperkatynib, kabozantynib, a także pembrolizumab i połączenie pemetreksedu z karboplatiną. Koszty nabycia leków, badań molekularnych, monitorowania leczenia i zarządzania zdarzeniami niepożądanymi zostały uwzględnione w celu oszacowania całkowitych kosztów rocznych i miesięcznych kosztów na osobę (ang. per member per month, PMPM) obecnie (bez pralsetynibu) i w potencjalnym przyszłym scenariuszu rynkowym, w którym zakłada się, że pralsetynib podzieli przewidywany udział w rynku inhibitorów RET z selperkatynibem (Tabela 25). Liczbę leczonych pacjentów określono na podstawie częstości występowania choroby z uwzględnieniem wieku i płci, odsetka pacjentów, u których rozpoznano chorobę zaawansowaną lub z przerzutami, oraz przewidywanego wskaźnika badań RET. Czas trwania leczenia oparto na danych z badań klinicznych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby lub czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Zasoby medyczne zostały wycenione przy użyciu standardowych źródeł, takich jak refundacja Medicare i hurtowy koszt zakupu (ang. wholesale acquisition cost, WAC) (Tabela 26).

W modelu oszacowano, że w planie obejmującym 1 milion członków rocznie, w 3. roku pojawi się około 6 nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia, przy czym większość pacjentów (77%, 4,6 osób) będzie leczona z powodu przerzutowego NDRP z fuzją RET. Miesięczne WAC wyniesie 19 243 USD (77 734 PLN) w przypadku pralsetynibu i 20 600 USD (83 216 PLN) w przypadku selperkatynibu w zalecanej dawce początkowej. Przyjęcie pralsetynibu, przy odpowiednim wzroście udziału pralsetynibu w rynku, przyniosłoby płatnikom nieznaczne oszczędności kosztów, zmniejszając wpływ na budżet planu zdrowotnego o 36 498 USD (147 437 PLN) w 3. roku (-0,0030 USD (-0,012 PLN) PMPM) w przypadku pacjentów z NDRP. To zmniejszenie kosztów wynika przede wszystkim z niższych kosztów nabycia leku oraz monitorowania i zostało nieznacznie zrównoważone przez niewielki wzrost kosztów wynikających z działań niepożądanych. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w horyzoncie 3-letnim przedstawiono w Tabeli 27.

**Tabela 25. Udziały w rynku poszczególnych substancji i wskaźnik badań fuzji RET w horyzoncie 3-letnim**

Substancje	Bez dostępnego pralsetynibu [%]			Z dostępnym pralsetynibem [%]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wskaźnik badań fuzji RET*	30	50	70	30	50	70
<b>Udział w rynku</b>						
Pralsetynib	0	0	0	12	27	43

Substancje	Bez dostępnego pralsetynibu [%]			Z dostępnym pralsetynibem [%]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Selperkatynib	24	54	86	12	27	43
Kabozantyn b	15	5	1	15	5	1
Pembrolizumab	50	36	12	50	36	12
Pemetreksed z karboplatyną	11	5	1	11	5	1

\*Biorąc pod uwagę dostępność selperkatynibu w obu scenariuszach, założono, że trend dot. badań fuzji RET nie zmieni się po wprowadzeniu pralsetynibu; założenie to zmieniono w analizach wrażliwości.

Źródło: Duff S. et al., The budget impact of adding pralsetinib to a US health plan formulary for treatment of non-small cell lung cancer and thyroid cancer with RET alterations, J Manag Care Spec Pharm, listopad 2021, <https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2021.21308> [dostęp: 11.01.2022].

Tabela 26. Parametry kosztowe

Parametr	Wszystkie substancje	Pralsetynib	Selperkatynib	Kabozantynib	Pembrolizumab	Pemetreksed z karboplatyną
Koszt badania RET <sup>^</sup> [USD (PLN*)]	1 220 (4 928)	–	–	–	–	–
Czas trwania leczenia [miesiące]	–	17,5	17,5	11,2	5,2	8,9/2,8
Koszt nabycia leku (miesięcznie) [USD (PLN*)]	–	19 243 (77 734)	20 600 (83 216)	19 285 (77 904)	13 892 (56 118)	10 412/79 (42 060/319)
Koszt podania leku (miesięcznie) [USD (PLN*)]	–	0	0	0	204 (824)	204/99 (824/400)
Koszt zdarzenia niepożądanego (jednorazowo) [USD (PLN*)]	–	2 172 (8 774)	1 042 (4 209)	1 371 (5 538)	754 (3 046)	207 (836)
Koszt monitorowania (miesięcznie) [USD (PLN*)]	–	170 (687)	178 (719)	172 (695)	176 (711)	178 (719)

<sup>^</sup>Przyjęto, że 30% badań jest wykonywanych przy użyciu panelu ukierunkowanej analizy sekwencji genomowej 5–50 genów (CPT 81445), 30% badań jest wykonywanych przy użyciu panelu ukierunkowanej analizy sekwencji genomowej >50 genów (CPT 81455), a 40% badań jest wykonywanych przy użyciu metody FISH (CPT 88377).

\*Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 05.01.2022 r., wynoszącym: 1,00 USD=4,0396 PLN; 003/A/NBP/2022.

Źródło: Duff S. et al., The budget impact of adding pralsetinib to a US health plan formulary for treatment of non-small cell lung cancer and thyroid cancer with RET alterations, J Manag Care Spec Pharm, listopad 2021, <https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2021.21308> [dostęp: 11.01.2022].

Tabela 27. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w horyzoncie 3-letnim

Wyniki	Z dostępnym pralsetynibem			Bez dostępnego pralsetynibu			Różnica		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Liczba nowych pacjentów zakwalifikowanych do leczenia	2,0	3,3	4,6	2,0	3,3	4,6	0	0	0
Koszt badań RET [USD (PLN*)]	119 169 (481 395)	198 616 (802 329)	278 062 (1 123 259)	119 169 (481 395)	198 616 (802 329)	278 062 (1 123 259)	0	0	0
Koszt leków [USD (PLN*)]	265 910 (1 074 170)	606 671 (2 450 708)	1 183 436 (4 780 608)	269 727 (1 089 589)	622 734 (2 515 596)	1 221 911 (4 936 032)	-3 817 (-15 419)	-16 063 (-64 888)	-38 475 (-155 424)
Koszt podania leków [USD (PLN*)]	1 486 (6 003)	1 584 (6 399)	676 (2 731)	1 486 (6 003)	1 584 (6 399)	676 (2 731)	0	0	0
Koszt zdarzeń niepożądanych [USD (PLN*)]	1 937 (7 825)	3 967 (16 025)	6 785 (27 409)	1 672 (6 754)	2 973 (12 010)	4 569 (18 457)	265 (1 070)	994 (4 015)	2 215 (8 948)
Koszt monitorowania [USD (PLN*)]	2 778 (11 222)	5 768 (23 300)	10 540 (42 577)	2 802 (11 319)	5 868 (23 704)	10 779 (43 543)	-24 (-97)	-100 (-404)	-239 (-965)

Wyniki	Z dostępnym pralsetynibem			Bez dostępnego pralsetynibu			Różnica		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Razem [USD (PLN*)]	391 281 (1 580 619)	816 606 (3 298 762)	1 479 499 (5 976 584)	394 856 (1 595 060)	831 775 (3 360 038)	1 515 997 (6 124 021)	-3 575 (-14 442)	-15 169 (-61 277)	-36 498 (-147 437)

\*Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 05.01.2022 r., wynoszącym: 1,00 USD=4,0396 PLN; 003/A/NBP/2022.

Źródło: Duff S. et al., The budget impact of adding pralsetinib to a US health plan formulary for treatment of non-small cell lung cancer and thyroid cancer with RET alterations, J Manag Care Spec Pharm, listopad 2021, <https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2021.21308> [dostęp: 11.01.2022].

## 7.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Gavreto (pralsetynib) w monoterapii osób dorosłych z RET-dodatnim (ang. Rearranged During Transfection, RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem RET, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.01.2022 r. oraz 09.02.2022 r., przy zastosowaniu słów kluczowych: Gavreto, pralsetinib. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. W Kanadzie, Wielkiej Brytanii i Niemczech trwa proces refundacyjny.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH, 2022, Kanada, <a href="https://www.cadth.ca/pralsetinib">https://www.cadth.ca/pralsetinib</a>	Leczenie dorosłych pacjentów z RET-dodatnim miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym NDRP.	w trakcie	Oczekiwana publikacja: 9 marca 2022 r.
Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2021, Niemcy, <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/770/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/770/</a>	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET.	w trakcie	Oczekiwana publikacja: czerwiec 2022 r.
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2021, Wielka Brytania, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10770">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10770</a>	W zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca z obecnością fuzji genu RET.	w trakcie	Oczekiwana publikacja: 27 kwietnia 2022 r.

Źródło: Opracowanie własne.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. W Kanadzie, Wielkiej Brytanii i Niemczech trwa proces refundacyjny. Opublikowanie decyzji zaplanowane jest głównie na drugi kwartał 2022 r.

## 7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Gavreto.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii pralsetynibem (terapia ostatniej szansy, placebo hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, który – na podstawie dostępnych danych – estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych z badania i przy założeniu rozkładu Weibulla, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 2,3 (ok. 27 mies.).

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana (wersja optymistyczna).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio pralsetynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

W tabelach poniżej przedstawiono przykładowe wartości median PFS oraz oszacowanych na ich podstawie wartości oczekiwanych PFS (przy wykorzystaniu trendu wykładniczego wyznaczonego z dwóch punktów czasowych i założeniu prawoskośnego rozkładu prawdopodobieństw), osiągnięte w badaniach obejmujących populacje pacjentów z NDRP bez uwzględnienia fuzji genu RET, w pierwszej oraz w drugiej lub kolejnych liniach leczenia. Pomimo jedynie zbliżonych populacji do ocenianej, wyniki potwierdzają, że porównując pralsetynib do BSC lub placebo należy spodziewać się niższego efektu niż oszacowany.

**Tabela 29. Wyniki badań obejmujących populacje pacjentów z NDRP w pierwszej linii leczenia**

Ramię badania	Substancja czynna	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Wartość oczekiwana PFS (95% CI) [miesiące]
NEXUS (NCT00449033)			
Interwencja	Sorafenib + gemcytabina + cisplatyna (N=385)	6,1 (5,6; 6,9)	8,8 (8,1; 10,0)
Komparator	Placebo + gemcytabina + cisplatyna (N=387)	5,5 (5,2; 5,8)	7,9 (7,5; 8,4)
ORIENT-12 (NCT03629925)			
Interwencja	Sintilimab + gemcytabina + cisplatyna/ karboplatyna (N=179)	5,5 (4,9; 6,8)	7,9 (7,1; 9,8)
Komparator	Placebo + gemcytabina + cisplatyna/ karboplatyna (N=178)	4,9 (4,8; 5,0)	7,1 (6,9; 7,2)
NCT03563716			
Interwencja	Tiragolumab + atezolizumab (N=68)	3,58 (2,73; 4,44)	5,2 (3,9; 6,4)
Komparator	Placebo + atezolizumab (N=67)	5,42 (4,21; NA)	7,8 (5,1; NA)
NCT00883779			
Interwencja	Cisplatyna/ karboplatyna + gemcytabina + erlotynib (N=226)	7,6 (7,0; 8,0)	11,0 (10,1; 11,5)
Komparator	Cisplatyna/ karboplatyna + gemcytabina + placebo (N=225)	6,0 (6,0; 7,0)	8,7 (8,7; 10,1)

Ramię badania	Substancja czynna	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Wartość oczekiwana PFS (95% CI) [miesiące]
NCT00533429			
Interwencja	Pemetreksed + karboplatyna + bewacyzumab + enzastautin (N=15)	3,5 (2,0; 5,8)	5,0 (2,9; 8,4)
Komparator	Pemetreksed + karboplatyna + bewacyzumab + placebo (N=18)	4,3 (2,5; 5,8)	6,2 (3,6; 8,4)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449033?term=placebo&rslt=With&cond=NSCLC&draw=3&rank=18>,  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03629925?term=placebo&rslt=With&cond=NSCLC&draw=4&rank=23>,  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03563716?term=placebo&rslt=With&cond=NSCLC&draw=5&rank=31>,  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883779?term=placebo&rslt=With&cond=NSCLC&draw=5&rank=32>,  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00533429?term=placebo&rslt=With&cond=NSCLC&draw=5&rank=39> [dostęp: 08.02.2022].

**Tabela 30. Wyniki badań obejmujących populacje pacjentów z NDRP w drugiej lub kolejnych liniach leczenia**

Ramię badania	Substancja czynna	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Wartość oczekiwana PFS (95% CI) [miesiące]
REVEL (NCT01168973)			
Interwencja	Ramucyrumab + docetaksel (N= 628)	4,5 (4,2; 5,3)	6,5 (6,1; 7,6)
Komparator	Placebo + docetaksel (N= 625)	3,0 (2,8; 3,9)	4,0 (4,3; 5,6)
LUME-Lung 1 (NCT00805194)			
Interwencja	Nintedan b + docetaksel (N=565)	3,4 (1,5; 5,7)	4,9 (2,2; 8,2)
Komparator	Placebo + docetaksel (N=569)	2,7 (1,4; 4,6)	3,9 (2,0; 6,6)
MISSION (NCT00863746)			
Interwencja	Sorafen b + BSC (N=350)	2,8 (2,7; 2,8)	4,0 (3,9; 4,0)
Komparator	Placebo + BSC (N=353)	1,4 (1,4; 1,5)	2,0 (2,0; 2,2)
LUX-LUNG 1 (NCT00656136)			
Interwencja	Afatynib + BSC (N=390)	3,3 (2,8; 4,4)	4,8 (4,0; 6,3)
Komparator	Placebo + BSC (N=195)	1,1 (1,0; 1,7)	1,6 (1,4; 2,5)
ZEPHYR (NCT00404924)			
Interwencja	Wandetanib + BSC (N= 617)	1,9 (1,8; 2,2)	2,7 (2,6; 3,2)
Komparator	Placebo + BSC (N=307)	1,8 (1,7; 1,8)	2,6 (2,5; 2,6)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01168973?view=results>,  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00805194>,  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00863746?term=NCT00863746&draw=2&rank=1>,  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00656136?term=NCT00656136&draw=2&rank=1>,  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00404924?term=NCT00404924&draw=2&rank=1> [dostęp: 20.01.2022].

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted]. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim i [redacted].

Nie odnaleziono analiz farmakoekonomicznych zagranicznych agencji HTA, aby móc porównać inkrementalny współczynnik efektywności kosztów w innych krajach.

Dla porównania, dla produktu leczniczego Retsevmo, ocenianego w ramach TLI w analogicznym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT oczekiwany LYG wyniósł 2,16, natomiast oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted]. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim [redacted].

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. W Kanadzie, Wielkiej Brytanii i Niemczech trwa proces refundacyjny. Opublikowanie decyzji zaplanowane jest głównie na drugi kwartał 2022 r.



---

## **8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA**

### **8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego**

- Badanie I/II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepiena próba.
- Nieliczna populacja.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu.
- Brak opublikowanych danych dot. jakości życia – mimo tego dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczyłyby wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.
- Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do analizy bezpieczeństwa pod względem wieku, typu choroby nowotworowej, podawanej dawki, co utrudnia wiarygodną ocenę bezpieczeństwa stosowania pralsetynibu.

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

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.
- Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania był inny, niż w populacji polskiej (odpowiednio: 52% i 48%).

### **8.3 Niepewność dodatkowych danych**

Nie dotyczy.

### **8.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego**

Nie dotyczy.

### **8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego**

Nie dotyczy.

### **8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania**

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (w szczególności brak komparatora w badaniu rejestracyjnym) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

---

## 9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

### 9.1 Populacja docelowa

Osoby dorosłe z RET-dodatnim (ang. Rearranged During Transfection, RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczone wcześniej inhibitorem RET.

### 9.2 Wskaźniki oceny efektywności

Zgodnie z badaniem rejestracyjnym:

- Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) – wskaźnik definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;
- Jakość życia: ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. health related quality of life, HRQoL) wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
- Inne punkty końcowe:
  - przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS) – wskaźnik definiowany jako czas od pierwszej dawki do progresji choroby lub śmierci. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1 lub RANO;
  - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR) – wskaźnik definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1 lub RANO;
  - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DoR) – wskaźnik definiowany jako czas od całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby. Ocena dokonywana na podstawie wyników badań obrazowych w oparciu o RECIST v1.1 lub RANO.

### 9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

Zgodnie z badaniem rejestracyjnym:

- Wydłużenie przeżycia: oczekiwane prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych [%]:
  - po 6 miesiącach: 88;
  - po 12 miesiącach: 76;
  - po 18 miesiącach: 70;
  - po 24 miesiącach: 66.
- Istotna klinicznie poprawa w ocenie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30: zmiana o  $\geq 10$  pkt w stosunku do wartości w punkcie początkowym;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 16;
- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii: oczekiwany ORR [%]: 64;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DoR [miesiące]: 22.

## 10 PIŚMIENNICTWO

### Badania pierwotne i wtórne

**Gainor 2021** Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al., Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):959-969. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3. Epub 2021 Jun 9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):e347.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

**ASCO I 2021** <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.03570> [dostęp: 31.01.2022].

**ASCO II 2021** <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JOP.19.00770> [dostęp: 31.01.2022].

**CADTH 2022** Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH, 2021, Kanada, <https://www.cadth.ca/pralsetinib> [dostęp: 09.02.2022].

**Duff 2021** Duff S. et al., The budget impact of adding pralsetinib to a US health plan formulary for treatment of non-small cell lung cancer and thyroid cancer with RET alterations, *J Manag Care Spec Pharm*, listopad 2021, <https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2021.21308> [dostęp: 11.01.2022].

**ESMO 2014** [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34808-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34808-2/fulltext) [dostęp: 25.01.2022].

**ESMO 2020** <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer> [dostęp: 31.01.2022].

**G-BA 2021** Gemeinsamer Bundesausschuss, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/770/> [dostęp: 24.01.2022].

**NCCN 2021** [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) [dostęp: 31.01.2022].

**NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10770> [dostęp: 24.01.2022].

**PTOK 2019** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI:10.5603/OC.P.2018.0056.  
[http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_03\\_Nowotwory\\_pluca\\_i\\_oplucnej\\_20190517.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf) [dostęp: 25.01.2022].

### Pozostałe publikacje

**Belli 2021** Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, et al., ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research, *Ann Oncol.* 2021 Mar; 32(3):337-350.

**EMA, ChPL Gavreto** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gavreto, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 17.01.2022].

**EMA, EPAR Gavreto** Assessment Report Gavreto, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 20.01.2022].

**EMA, EPAR Retsevmo** Assessment Report Retsevmo, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 20.01.2022].

**EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków <https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> [dostęp: 18.01.2022].

**FDA (FAERS)** FDA Adverse Event Reporting System <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis> [dostęp: 17.01.2022].

**GBD 2019** Global Burden Disease <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24-27.01.2022].

**Interna Szczeklika** <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1.> [dostęp: 21.12.2021].

**Parums 2021** Parums DV. Editorial: 2021 European Society for Medical Oncology (ESMO) Recommendations on Laboratory Diagnostics for RET Gene Fusions and Mutations: A New Era in Targeted Therapy for RET-Altered Solid Tumors. *Med Sci Monit.* 2021 May 24;27:e933206. doi: 10.12659/MSM.933206. PMID: 34024902; PMCID: PMC8162049

**URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <http://urpl.gov.pl/pl> [dostęp: 19.01.2022].

**VigiAccess** Baza danych dot. Działań niepożądanych leków – WHO <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 17.01.2022].

**Wang 2012** Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, Luo X, Wang L, Li H, Zhang Y, Li F, Lu Y, Lu Q, Xu J, Garfield D, Shen L, Ji H, Pao W, Sun Y, Chen H. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 10;30(35):4352-9. doi: 10.1200/JCO.2012.44.1477. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23150706.

**WHO/ IARC** <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/> [dostęp: 21.12.2021].  
[https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/age\\_specific?populations=61600&sexes=1\\_2&cancers=11&multiple\\_populations=1&mode=population&group\\_populations=0&multiple\\_cancers=0&years=2012&hide\\_tab\\_age\\_specific\\_numbers=0&age\\_start=0&key=age\\_specific\\_rate&age\\_end=16](https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/age_specific?populations=61600&sexes=1_2&cancers=11&multiple_populations=1&mode=population&group_populations=0&multiple_cancers=0&years=2012&hide_tab_age_specific_numbers=0&age_start=0&key=age_specific_rate&age_end=16) [dostęp: 22.12.2021].

---

## 11 ZAŁĄCZNIKI

### 11.1 EPAR Gavreto – wybrane fragmenty

#### Disease or condition

The applicant is seeking a Marketing Authorisation for the treatment of adult patients with rearranged during transfection (RET)-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with platinum-based chemotherapy.

#### Epidemiology

With an estimated 1.8 million deaths per year, lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide. In Europe, about 470,000 patients developed lung cancer in 2020 and more than 380,000 people died from lung cancer, which represents one fifth (19.6%) of all deaths from cancer in the EU (Globocan, 2020). The two main categories of lung cancer are NSCLC (approximately 85% of lung cancers) and small cell lung cancer (SCLC) (Zappa and Mousa, 2016). NSCLC subtypes include adenocarcinoma (most common for both men and women in Europe with up to 68% of NSCLC), squamous cell carcinoma (25% to 30% of all lung cancer) and large cell carcinoma (5% to 10% of lung cancer) (Szumera-Ciećkiewicz et al, 2013; Zappa and Mousa, 2016). Approximately 75% of lung adenocarcinomas harbour genetic alterations that promote the RTK/RAS/RAF signalling pathway including drivers such as KRAS, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, NTRK, and RET, among others (Inamura, 2017; Rosell and Karachaliou, 2016). Oncogenic RET fusions have been identified in 1 to 2% of NSCLC and the RET fusions are typically found in adenocarcinoma histology, though occasionally also in squamous cell carcinoma (Lin et al, 2015; Takeuchi et al, 2019).

#### Biologic features

RET is a receptor tyrosine kinase expressed in several neural, neuroendocrine and genitourinary tissue types that normally requires ligand and co-receptor binding for activation (Mulligan, 2014). Aberrant activation of RET is a critical driver of tumour growth and proliferation across several solid tumours (Mulligan, 2014). Oncogenic activation of RET can occur via two primary mechanisms (Drilon et al, 2018). First, chromosomal rearrangements can produce hybrid proteins that fuse the RET kinase domain with a partner protein that often contains a dimerization domain (Romei et al, 2016; Kohno et al, 2012; Takeuchi et al, 2012; Lipson et al, 2012). Second, point mutations can directly or indirectly activate the kinase (Donis-Keller et al, 1993; Mulligan et al, 1993; Hofstra et al, 1994). Both mechanisms of oncogenic activation result in constitutively active, ligand-independent RET kinase activity and activation of downstream signalling pathways (Drilon et al, 2018).

#### Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Most patients with NSCLC present with advanced stage unresectable disease (ESMO Guidelines 2019) and, if untreated, these patients are expected to die within an average of 9.4 months of diagnosis; only 18% of all patients with lung cancer are alive five years or more after diagnosis (Campbell et al, 2018; NCCN 2020). In addition, the disease itself is associated with many symptoms that need to be managed (e.g., cough, dyspnoea, weight loss, chest pain, chronic obstructive pulmonary disease, bone pain, headaches, anaemia and paraneoplastic syndromes) (Simoff et al, 2013; Spiro et al, 2007). RET-fusion positive NSCLC tumours tend to lack mutations in other known driver genes and are commonly found in a younger population of non-smokers (Michels et al, 2016; Lin et al, 2015; Tsuta et al, 2014; Lipson et al, 2012; Takeuchi et al, 2012; Stransky et al, 2014; Jordan et al, 2017). For NSCLCs, including lung adenocarcinomas, no significant difference has been reported in progression-free survival (PFS) or overall survival (OS) between untreated patients with RET-positive and RET-negative tumours (Wang et al, 2012).

#### Management

Patients with RET fusion-positive NSCLC typically receive the same standard-of-care treatment as patients with NSCLC who do not have a driver mutation (ESMO guidelines, 2020; Belli et al, 2021). Standard first-line systemic treatment for patients with advanced, non-resectable NSCLC lacking a driver mutation is platinum doublet-based cytotoxic chemotherapy and/or immunotherapy with checkpoint inhibitor. Currently recommended subsequent therapies after progression on Platinum doublet-based therapy consist generally of immune checkpoint inhibitor monotherapy, single agent chemotherapy, or docetaxel in combination with ramucirumab (Planchard et al, 2018). Subsequent therapy for refractory patients after these treatment options is best supportive care, or enrolment in a clinical trial. Of note, in February 2021, Retsevmo (selpercatinib) was approved in Europe for the treatment of cancers that display RET gene alterations: RET-fusion positive NSCLC, RET-fusion positive thyroid cancer and RET-mutant medullary-thyroid cancer (MTC). More specifically in NSCLC, Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults with advanced RET fusion-positive NSCLC who require systemic therapy following prior treatment with immunotherapy and/or platinum-based chemotherapy.

## 11.2 Strategie wyszukiwania

**Tabela 31. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Gavreto w bazie Medline via PubMed**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1 399 817
#2	(Gavreto[Title/Abstract]) OR ("pralsetin b"[Title/Abstract])	67
#3	#1 AND #2	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

**Tabela 32. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Gavreto w bazie Embase**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Randomized controlled trial/	677424
#2	Controlled clinical trial/	463881
#3	Random\$.ti,ab	1696801
#4	Randomization/	90347
#5	Intermethod comparison/	278822
#6	Placebo.ti,ab	314649
#7	(compare or compared or comparison).ti	495009
#8	((evaluated or evaluate or evaluating or assessed or assess) and (compare or compared or comparing or comparison)).ab.	2391230
#9	(open adj label).ti,ab	93657
#10	((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab.	229321
#11	double blind procedure/	182321
#12	parallel group\$1.ti,ab	28275
#13	(crossover or cross over).ti,ab	105252
#14	((assign\$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group\$1 or intervention\$1 or patient\$1 or subject\$1 or participant\$1)).ti,ab	359164
#15	(assigned or allocated).ti,ab	422919
#16	(controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab	384922
#17	(volunteer or volunteers).ti,ab	241790
#18	human experiment/	505837
#19	trial.ti	331753
#20	OR/1-19	5381097
#21	(random\$ adj sampl\$ adj7 (cross section\$ or questionnaire\$1 or survey\$ or database\$1)).ti,ab. not (comparative study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or randomly assigned.ti,ab.)	8566
#22	Cross-sectional study/ not (randomized controlled trial/ or controlled clinical study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or control group\$1.ti,ab.)	294839
#23	((case adj control\$) and random\$) not randomi?ed controlled).ti,ab	19195
#24	(Systematic review not (trial or study)).ti	197079
#25	(nonrandom\$ not random\$).ti,ab	16559
#26	Random field\$.ti,ab	2617
#27	(random cluster adj3 sampl\$).ti,ab	1394
#28	(review.ab. and review.pt.) not trial.ti	948540

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#29	we searched.ab. and (review.ti. or review.pt.)	39952
#30	update review.ab	116
#31	(databases adj4 searched).ab	47802
#32	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset\$1).ti. and animal experiment/	926194
#33	Animal experiment/ not (human experiment/ or human/)	1900074
#34	OR/21-33	3374972
#35	(pralsetinib or Gavreto).mp [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	202
#36	(„non small cel lung cancer” or NSCLC).mp [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	96504
#37	20 AND 35	22
#38	34 AND 35	57
#39	37 NOT 34	20
#40	Fusion gene/ or protein Ret/	17164
#41	39 AND 36	10
#42	41 AND 40	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

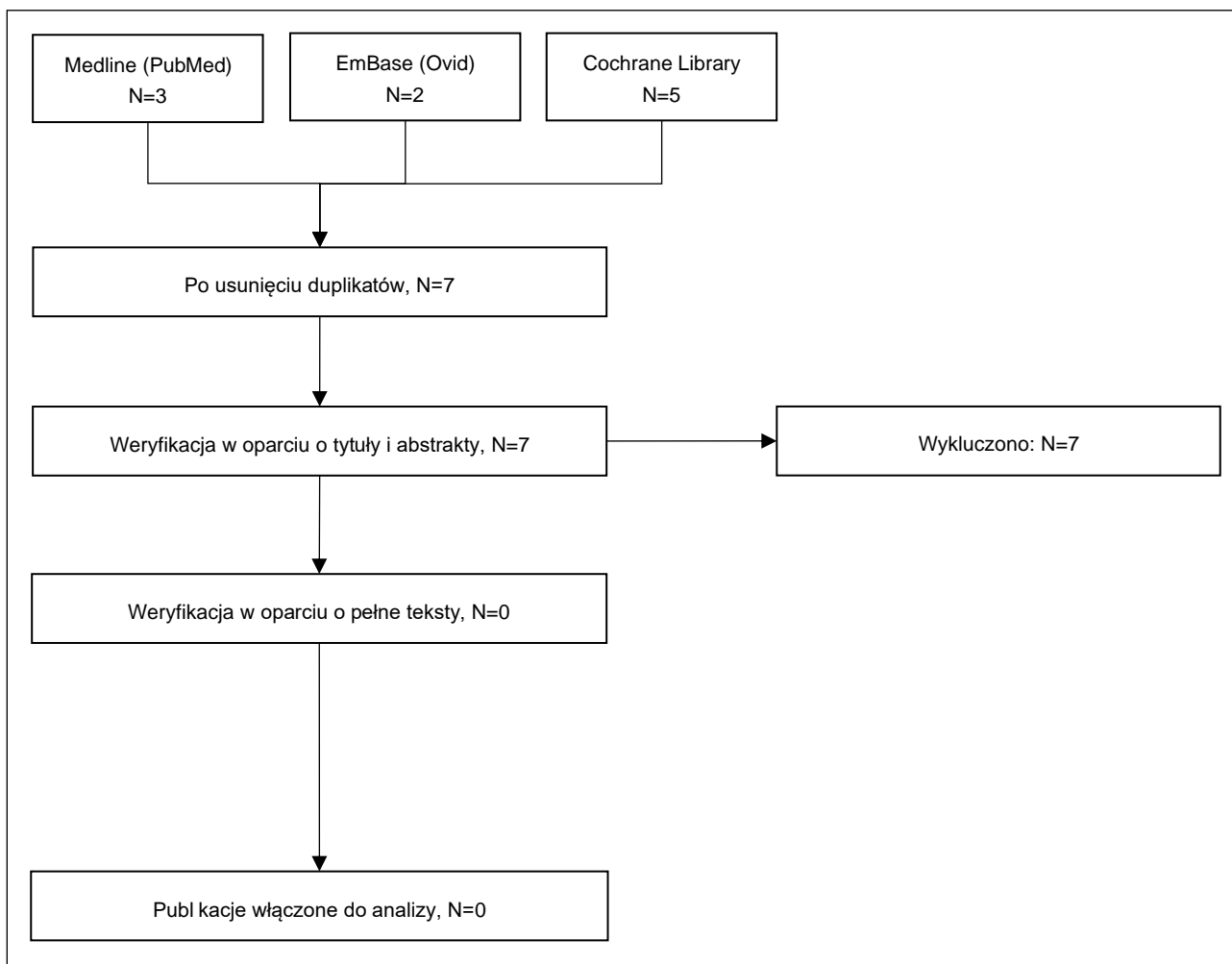
**Tabela 33. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Gavreto w bazie Cochrane Library**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	pralsetinib OR Gavreto	7
#2	Non small cell lung cancer OR NSCLC	15851
#3	RET fusion OR RET fusion-positiv	42
#4	#1 AND #2 AND #3	5

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



### 11.3 Diagramy selekcji publikacji



### 11.4 Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 24.01.2022)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 515 874
#2	Gavreto OR Pralsetinib	71
#3	#1 AND #2	3

## 11.5 Diagram selekcji analiz HTA

