



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Vitrakvi (larotrektytib)
we wskazaniu: desmoplastyczny guz
drobnookrągłokomórkowy (DSRCT)
w postaci rozsianej

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.5.2020

Data ukończenia: 23.04.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DSRCT	desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy
EBM	Evidence Based Medicine
MTM	mięsaki tkanek miękkich
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. objective response rate)
PO	poziom odpłatności
PR	Odpowiedź częściowa (ang. partial response)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
STS	ang. soft tissue sarcoma (mięsaki tkanek miękkich)
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	8
4. Interwencja oceniana	9
4.1. Technologia oceniana	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	10
5. Opinie ekspertów klinicznych	11
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	16
8. Alternatywne technologie medyczne	17
9. Wskazanie dowodów naukowych.....	18
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	18
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	19
9.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	27
9.3. Ograniczenia badań i analizy	28
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 30	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	30
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	30
11. Kluczowe informacje i wnioski	31
12. Źródła.....	34
13. Załączniki.....	35
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	35
13.1.1. Strategie wyszukiwania – Vitrakvi (larotrektytib), desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT).....	35
13.1.2. Strategie wyszukiwania – Vitrakvi (larotrektytib), mięsaki tkanek miękkich	36

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)

01.04.2020

i znak pisma zlecającego

PLD.45340.998.2020.KW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Vitrakvi (larotrectinibum), sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Vitrakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml
-

Do finansowania we wskazaniu:

- Desmoplastyczny guz drobnookrzętkomórkowy (DSRCT) w postaci rozianej
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 01.04.2020 r., znak PLD.45340.998.2020.KW (data wpływu do AOTMiT: 01.04.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej.

Z powodu braku danych załączonych do zlecenia MZ, Agencja dnia 20.04.2020 r. (znak pisma: OT.4311.5.2020.PK.7) wystąpiła do MZ z prośbą o dane dotyczące liczby wydanych zgód na refundację i łącznej kwoty zgód na refundację produktu Vitrakvi w latach 2019-2020. Odpowiedź otrzymano dnia 23.04.2020 r.

W związku z brakiem odnalezionych dowodów naukowych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej, przedstawiono dowody dotyczące populacji szerszej niż wnioskowana – pacjenci z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK), która to populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym. W przypadku wytycznych klinicznych odniesiono się do mięsaków tkanek miękkich.

Zgodnie z ChPL Vitrakvi: „Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również towarzyszących zmian genetycznych. Dlatego VITRAKVI należy stosować, tylko jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia)”.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT)

ICD-10: C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

C48.2 Otrzewna, umiejscowienie nieokreślone

Definicja

Agresywny rak tkanek miękkich, który zwykle powstaje w surowicznych wyścielanych powierzchniach otrzewnej brzusznej lub miednicznej i zajmuje otrzewną, węzły chłonne i rozprzestrzenia się hematogenie szczególnie do wątroby. W wyjątkowych przypadkach zgłaszano obecność dodatkowej lokalizacji pierwotnej.

Epidemiologia

DSRCT to niezwykle rzadka choroba. Na całym świecie odnotowano zaledwie kilkaset przypadków od pierwszego opisu w 1989 r. Zwykle dotyczy mężczyzn, w okresie dojrzewania lub w młodym wieku dorosłym, stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 4: 1.

Etiologia i patogenez

DSRCT wydaje się pochodzić z międzybłonka. W prawie wszystkich przypadkach stwierdzono swoistą translokację t(11; 22) (p13; q12), która zestawia gen EWSR1 z genem supresorowym guza WT1. Jednak podstawowy mechanizm molekularny pozostaje nieznany. Opisano kilka innych powiązanych translokacji chromosomalnych (t (5; 19), t (X; 16) it (4; 10)).

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne DSRCT są niespecyficzne. DSRCT objawia się bólem brzucha, powiększonym brzuchem, niestrawnością i/lub wymiotami oraz utratą masy ciała w zależności od stadium choroby. Można zaobserwować inne objawy, takie jak wyczuwalna masa brzucha, niedrożność przewodu pokarmowego, wodobrzusze i powiększenie wątroby. Czasami DSRCT może powstać z innych miejsc, takich jak: mózg, klatka piersiowa, płuco, narządy rodne, jajniki i jama nosowa, bez charakterystycznych objawów klinicznych.

Diagnostyka

Diagnoza jest trudna ze względu na rzadkość występowania guza i jego podobieństwo do innych guzów drobnookrągłokomórkowych. Rozpoznanie opiera się na objawach klinicznych, badaniu endoskopowym (laparoskopii) i/lub technikach obrazowania (radiografia, tomografia komputerowa klatki piersiowej, brzucha i miednicy (CAP-CT)). Biopsja masy pokazuje gniazda słabo zróżnicowanych drobnych, okrągłych komórek o małej cytoplazmie i hiperchromatycznych jądrach otoczonych zrębem desmoplastycznym. Komórki mogą wykazywać różnicowanie nabłonkowe, mezenchymalne lub neuronalne. Diagnozę potwierdza obecność polifenotypowego immunoprofilu (komórki nowotworowe wyrażają kilka cytokeratyn (KL1, AE1 / AE3), desmina i enolaza specyficzna dla neuronów) oraz identyfikacja molekularna (FISH, RT-PCR) EWSR1 / WT1 translokacja.

Leczenie i rokowanie

Leczenie jest multidyscyplinarne i musi zostać omówione przez zespół lekarzy w specjalistycznym ośrodku. Około 30% przypadków DSRCT jest źle zdiagnozowanych, co prowadzi do nieprawidłowego leczenia. Obecnie nie ma zatwierdzonych zaleceń dotyczących postępowania klinicznego i żadne leki cytotoksyczne nie uzyskały europejskiego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w tym wskazaniu. Niektóre zespoły zaproponowały leczenie oparte na agresywnej chemioterapii skojarzonej (zastosowanie niezgodne z zaleceniami), a następnie optymalnej operacji cytoredukcyjnej i radioterapii brzucha. Prowadzone są prospektywne badania w celu oceny wpływu hipertermicznej chemioterapii dootrzewnowej (HIPEC), chemioterapii podtrzymującej i terapii celowanej. Rokowanie jest złe. Mediana całkowitego przeżycia wynosi 17 miesięcy, a mniej niż 20% pacjentów żyje dłużej niż 5 lat po diagnozie.

Źródło: orphanet (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11579)

3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem: desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy. Oszacowania ekspertów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanym wskazaniem oraz liczebność populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu ich refundacją, na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		
	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy	5	2-3	50%

Dane NFZ nie pozwalają na oszacowanie rocznej liczby pacjentów ze wskazaniem desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy ze względu na brak specyficznego dla tej jednostki chorobowej kodu ICD-10.

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana

Tabela 2. Informacja dotycząca produktu leczniczego Vitrakvi

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać	Vitrakvi (larotrektytib), roztwór doustny, 20mg/ml
Wnioskowane wskazanie	Desmoplastyczny guz drobnokąglądomórkowy (DSRCT) w postaci rozsiaanej
Wskazania zarejestrowane	<p>Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego (Conditional approval). Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Data dopuszczenia do obrotu przez EMA: 19.09.2019 r.</p> <p>Produkt leczniczy VITRAKVI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK),</p> <ul style="list-style-type: none"> są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz nie mają zadowalających opcji leczenia.
Dawkowanie	<p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym VITRAKVI należy potwierdzić obecność fuzji genu NTRK w próbie guza zwalidowanym testem.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Dorośli:</i> zalecana dawka larotrektytibu u dorosłych to 100 mg dwa razy na dobę, do progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><i>Dzieci i młodzież:</i> dawkowanie u dzieci i młodzieży jest oparte na powierzchni ciała (pc.). Zalecana dawka u dzieci i młodzieży to 100 mg/m² larotrektytibu dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę, do progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p>
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Larotrektytib jest kompetycyjnym dla adenozylo-trifosforanu (ATP) i selektywnym inhibitorem kinazy receptora tropomiozyny (TRK), opracowanym w sposób uniemożliwiający wiązanie się z niedocelową kinazą. Celem działania larotrektytibu jest rodzina białek TRK, łącznie z TRKA, TRKB i TRKC, które są kodowane odpowiednio przez geny NTRK1, NTRK2 i NTRK3. W szerokim panelu testów przy użyciu oczyszczonych enzymów larotrektytib hamował TRKA, TRKB i TRKC przy wartościach IC₅₀ w zakresie 5-11 nM. Jedyna inna aktywność kinazy wystąpiła przy 100-krotnie wyższych stężeniach. W modelach nowotworów in vitro i in vivo larotrektytib wykazywał aktywność przeciwnowotworową w komórkach z konstytutywną aktywacją białek TRK wynikającą z fuzji genów, delekcji domeny regulującej białka lub w komórkach z nadekspresją białka TRK.</p> <p>Zdarzenia fuzji genów bez przesunięcia ramki odczytu wynikające z przemian chromosomowych ludzkich genów NTRK1, NTRK2 i NTRK3 prowadzą do powstania onkogennych białek fuzyjnych TRK. Te powstałe nowe chimeryczne onkogenne białka podlegają odbiegającej od normy ekspresji, prowadząc do konstytutywnej aktywności kinazy, w rezultacie aktywując późniejsze szlaki sygnałowe komórek zaangażowane w proliferację i przeżycie komórek oraz prowadząc do powstania nowotworu z fuzją TRK.</p> <p>Zaobserwowano nabyte mutacje oporności po progresji po zastosowaniu inhibitorów TRK. Larotrektytib wykazywał minimalną aktywność w liniach komórkowych z mutacjami punktowymi w domenie kinazy TRKA, w tym klinicznie zidentyfikowaną nabytą mutacją opornościową G595R. Mutacje punktowe w domenie kinazy TRKC z klinicznie zidentyfikowaną nabytą opornością na larotrektytib obejmują G623R, G696A i F617L.</p> <p>Molekularne przyczyny pierwotnej oporności na larotrektytib nie są znane. Nie wiadomo zatem, czy obecność towarzyszącego czynnika onkogenego oprócz fuzji genu NTRK wpływa na skuteczność hamowania TRK.</p>

Źródło: ChPL Vitrakvi

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Na podstawie informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia do dnia przekazania niniejszego opracowania nie wydano żadnej zgody na refundację ocenianej technologii medycznej.

Produkt leczniczy Vitrakvi nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię jednego eksperta klinicznego

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy	Chemioterapia (doksorubicyna, ifosfamid) - ok. 50%
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		„Ograniczona skuteczność konwencjonalnych leków cytotoksycznych.”
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu		„Desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy występuje niezwykle rzadko (kilka zachorowań rocznie w Polsce u dzieci i dorosłych łącznie). Rozwiązaniem byłoby leczenie chorych w wybranym ośrodku, który powinien posiadać dostęp do wszystkich metod rozpoznawania (w tym – diagnostyka genetyczna) i leczenia (w tym – leczenie ukierunkowane).”
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii		„Problemów nie wskazuję – leczenie dotyczy ściśle zdefiniowanej genetycznie (fuzja genu NTRK) i niezwykle małej liczebności populacji.”
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii		„Nie dotyczy.”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii		„Stosowanie larotrektylibu jest uzasadnione jedynie u chorych na mięsaki z fuzją genu NTRK.”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii		„Nie dotyczy (populacja potencjalnych kandydatów obejmuje chorych z z fuzją genu NTRK.”
Inne uwagi		„Desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy z fuzją w genie NTRK jest niezwykle rzadkim nowotworem występującym u dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych. Nowotwór ma niezwykle agresywny przebieg naturalny, a poza leczeniem chirurgicznym (często brak możliwości radykalnego wycięcia) – inne metody leczenia mają wartość marginalną (przeżycie 5-letnie < 15% chorych). Stosowanie larotrektylibu u chorych z fuzją genu NTRK jest wartościowym postępowaniem.”

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu dnia 14.04.2020 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- strony onkologicznych towarzystw naukowych.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: desmoplastic small-round-cell tumor, desmoplastic cancer, desmoplastic sarcoma. Na podstawie ww. wyszukiwania nie odnaleziono żadnych wytycznych klinicznych.

W związku z brakiem wytycznych specyficznych dla ocenianego wskazania postanowiono przeprowadzić szersze wyszukiwanie na mięsaki tkanek miękkich (MTM) (ang. soft tissue sarcoma, STS), w wyniku którego odnaleziono 4 rekomendacje.

Należy przede wszystkim wziąć pod uwagę fakt, że wytyczne odnoszą się do populacji szerszej niż oceniana, tzn. dotyczą wszystkich typów mięsaków tkanki miękkiej. Wnioskowanie na podstawie niżej przedstawionych wytycznych należy prowadzić z ostrożnością.

Wszystkie wytyczne oprócz europejskich ESMO 2018 uwzględniają w swoich wytycznych desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy, jednakże eksperci nie przedstawili konkretnych terapii dla tego typu nowotworu, a ogólne wytyczne odnoszące się do mięsaków tkanek miękkich. Wszystkie wytyczne jako standardową terapię I rzutu rekomendują stosowanie doksorubicyny, zwraca się również uwagę, że skojarzenie doksorubicyny z ifosfamidem może być najlepszym wyborem, szczególnie w podtypach wrażliwych na ifosfamid, gdy reakcja guza jest potencjalnie korzystna. Generalnie w leczeniu mięsaków tkanki miękkiej leczenie jest bardzo zróżnicowane, w wytycznych wymieniane są następujące substancje czynne: doksorubicyna, ifosfamid, gemcytabina, dakarbazyna, docetaksel, trabektedyna, erybulina czy pazopanib. Jedyne wytyczne uwzględniające w terapii MTM larotrektylib to wytyczne NCCN 2020.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w MTM

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2017 (Polska)	<p>Wytyczne wyróżniają, że system oceny stopni zaawansowania według UICC/AJCC obejmuje konkretne typy mięsaków tkanek miękkich, w tym m.in. desmoplastyczny nowotwór drobnookrągłokomórkowy (desmoplastic small round cell tumor).</p> <p>W leczeniu chorych na MTM obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania terapii, z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnej RTH i/lub CTH), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne (składające się przynajmniej z patomorfologa, radiologa, chirurga onkologa, radioterapeuty, onkologa klinicznego i rehabilitanta) [III, A].</p> <p>Podstawowym celem w leczeniu mięsaków jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Trwałe wyleczenie można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego, a w przypadku przerzutów — jedynie metodą ich radykalnego chirurgicznego usunięcia.</p> <p><u>Uzupełniająca (przedoperacyjna lub pooperacyjna) chemioterapia</u></p> <p>Uzupełniająca CTH u dorosłych chorych z rozpoznaniem MTM (z wyjątkiem MTM drobnookrągłokomórkowych i mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego) bez cech rozsiewu choroby nie stanowi standardowej metody leczenia.</p> <p>Nie ma jednoznacznych dowodów na poprawę rokowania chorych po zastosowaniu uzupełniającej przed- lub pooperacyjnej CTH, ale w indywidualnych przypadkach MTM o średnicy powyżej 5 cm i wysokim stopniu</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>złośliwości histologicznej (G3) można podjąć decyzję o zastosowaniu leczenia uzupełniającego (szczególnie w chemiowrażliwych typach histologicznych, np. synovial sarcoma) [II, C] lub skojarzeniu CTH z hipertermią [I, C].</p> <p>U chorych, u których rozważa się zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej można — po starannej wielospecjalistycznej ocenie potencjalnego zysku z leczenia i ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych — zastosować antracyklinę z ifosfamidem.</p> <p>W przypadku miejscowo zaawansowanych MTM o lokalizacji kończynowej jedną z opcji jest przedoperacyjne zastosowanie izolowanej perfuzji kończynowej cytostatykiem w hipertermii [III, A].</p> <p><u>Leczenie w stadium uogólnienia</u></p> <p>Podstawą standardowej CTH pierwszej linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) [I, A] i/lub olaratumab (przeciwciało anty-PDGFR-alfa) [I, B]. Aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel, trabektedyna, erybulina oraz pazopanib w ramach drugiej linii leczenia. Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią i podanie schematów wielolekowych (np. doksorubicyna i dakarbazyna) można rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości oraz w przypadkach, w których od odpowiedzi na leczenie zależy możliwość leczenia operacyjnego przerzutów.</p> <p>Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM [II, B] (np. taksoidy — angiosarcoma; gemcytabina i/lub docetaksel — leiomyosarcoma; trabektedyna — liposarcoma, zwłaszcza myxoid liposarcoma lub leiomyosarcoma [I, A]; ifosfamid — synovial sarcoma; imatynib — dermatofibrosarcoma protuberans; sunitynib — alveolar soft part sarcoma; inh bitory mTOR — PEC-oma/lymphangioliomyomatosis; kryzotynib — inflammatory myofibroblastic tumor z obecnością rearanżacji genu ALK).</p> <p>Skuteczność trabektedyny w leczeniu L-mięsaków po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia systemowego potwierdzono w 3 badaniach III fazy z losowym doбором chorych [I, A] oraz w badaniu II fazy potwierdzono korzyść kliniczną z leczenia podtrzymującego do progresji choroby u chorych, u których uzyskano kontrolę choroby po 6 cyklach trabektedyny. Innym lekiem do stosowania u chorych na zaawansowane MTM (inne niż liposarcoma) po niepowodzeniu wcześniejszej CTH jest pazopanib.</p> <p>W Stanach Zjednoczonych wstępnie zarejestrowano na podstawie wstępnych wyników badania II fazy tazemetostat — inhibitor EZH2 w leczeniu dorosłych chorych na INI1-ujemne epithelioid sarcoma [II, C].</p> <p>Postęp w leczeniu systemowym MTM wiąże się z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie, których celem są specyficzne zaburzenia wewnątrzkomórkowych szlaków przemian o podstawowym znaczeniu w etiopatogenezie i progresji nowotworu.</p>
<p>ESMO-EURACAN 2018 (aktualizacja 2019) (Europa)</p>	<p><u>Leczenie zaawansowanego/przerzutowego mięsaka tkanek miękkich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowa chemioterapia oparta jest na antracyklinach w I linii leczenia. [IA] Chemioterapia skojarzona z odpowiednią dawką antracyklin z ifosfamidem może być najlepszym wyborem, szczególnie w podtypach wrażliwych na ifosfamid, gdy reakcja guza jest potencjalnie korzystna. [IB] • Skojarzenie gemcytabiny i docetakselu nie jest generalnie rekomendowaną I linią terapii zaawansowanego mięsaka tkanki miękkiej. [ID] • Imatynib jest standardową terapią dla pacjentów z rzadko występującym guzowatym włóknakiomięsakiem skóry. [IIIA] • Trabektedyna jest opcją w II i kolejnych liniach leczenia [IB] i jest zatwierdzony dla pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanki miękkiej wcześniej leczonych. • Pazopanib jest opcją dla pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich bez adipogenezy (non-adipogenic). [IB] • Erybulina jest opcją dla pacjentów z tłuszczakomięsakiem i mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym. [IIA] • Skojarzenie dakarbazyną i gemcytabiną lub gemcytabiną i docetakselem jest opcją u pacjentów leczonych wcześniej doksorubicyną. [IIB] • Regorafenib jest opcją u pacjentów leczonych wcześniej doksorubicyną z zaawansowaną chorobą bez adipogenezy (non-adipogenic). [IIC]
<p>NCCN 2020 (USA)</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy należy do grupy mięsaków o niepewnej histogenezie.</p> <p><u>Leczenie standardowe w leczeniu mięsaków tkanek miękkich</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	<p>Podtypy mięsaków tkanek miękkich o niespecyficzej histologii</p> <p>Terapia skojarzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AD (doxorubicin, dacarbazine) • AIM (doxorubicin, ifosfamide, mesna) • MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine) • Ifosfamide, epirubicin, mesna • Gemcitabine + docetaxel • Gemcitabine + vinorelbine • Gemcitabine + dacarbazine <p>Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicin • Ifosfamide • Epirubicin • Gemcitabine • Dacarbazine • Liposomal doxorubicin • Temozolomide • Vinorelbine • Eribulin • Trabectedin • Pazopanib • Regorafen b • Larotrectinib (for NTRK gene fusion-positive sarcomas) • Entrectinib (for NTRK gene fusion-positive sarcomas) 	<p>GIST (nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imatinib • Sunitinib • Regorafenib • Avapritin b <p>Progresja choroby po: imatinib, sunitin b, andregorafenib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib • Nilotinib • Dasatin b (pacjenci z mutacją D842V) • Pazopanib • Everolimus + TKI • Avapritin b 	<p>Guz desmoidalny</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulindac lub inne NLPZ, w tym celecoxib • Tamoxifen ± sulindac • Toremifene • Methotrexate and vinblastine • Low-dose interferon • Doxorubicin-based regimens • Imatinib • Sorafenib • Methotrexate and vinorelbine • Liposomal doxorubicin
	<p>Niepleomorficzny mięsak komórek prążkowanych</p> <p>Terapie skojarzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide • Vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide • Vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide alternating with ifosfamide and etoposide • Vincristine, doxorubicin, ifosfamide • Cyclophosphamide and topotecan • Ifosfamide and doxorubicin • Ifosfamide and etoposide • Irinotecan and vincristine • Vincristine and dactinomycin • Carboplatin and etoposide • Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide • Vincristine, irinotecan, temozolomide <p>Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicin • Irinotecan • Topotecan • Vinorelbine • High-dose methotrexate • Trabectedin 		
<p>The British Sarcoma Group 2016 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne wyróżniają, że desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy należy do grupy mięsaków tkanek miękkich wrażliwych na chemioterapię.</p> <p>Rekomendacje dla zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terapie systemowe dla większości zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich nie mają działania leczniczego, mediana czasu przeżycia wynosi 12-18 miesięcy. Opublikowane wskaźniki odpowiedzi na 		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>chemioterapię są bardzo zróżnicowane, od 10% do 50% w zależności od zastosowanego leczenia, wyboru pacjentów, stopnia guza i podtypu histologicznego.</p> <ol style="list-style-type: none">2. Zalecenia dotyczące leczenia powinny opierać się na stanie sprawności pacjenta, nasileniu choroby, tempie progresji i potencjalnej wrażliwości na leczenie.3. Standardową terapią w I linii leczenia jest doksorubicyna.4. Ifosfamid może być zastosowany w I linii leczenia, jeśli antracykliny są przeciwwskazane i w II linii leczenia jako standardowa terapia.5. Choć nie wykazano, że połączenie doksorubicyny i ifosfamid poprawia przeżycie pacjentów w porównaniu z monoterapią doksorubicyną w I linii, to odpowiedzi w tej grupie są wyższe i można rozważyć takie leczenie u poszczególnych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie zmniejszyłaby objawy lub ułatwiłaby inne metody leczenia.6. W II linii leczenia dodatkowo można zastosować trabectedyny oraz skojarzenia gemcytabiny z docetakselem. Wybór zależy od histologii guza, profilu toksyczności leczenia oraz preferencji pacjenta.7. Wiele innych czynników, takich jak dakarbazyna i pazopanib, można rozważyć poza drugą linią leczenia, w zależności od kondycji pacjenta i ograniczeń finansowania.8. W miarę możliwości należy rozważyć chirurgiczną resekcję miejscowo nawracającej choroby.

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vitrakvi we wskazaniu: desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 14.04.2020 r. odnaleziono dwie negatywne rekomendacje refundacyjne wydane przez niemiecki G-BA w 2020 roku i kanadyjski CADTH w 2019 r. dla stosowania produktu leczniczego Vitrakvi we wskazaniu szerszym niż oceniane - leczenie dorosłych i dzieci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym guzem litym, który wykazuje fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK). Jako powód negatywnych decyzji wskazywano brak udowodnionej dodatkowej korzyści klinicznej.

Tabela 5. Rekomendacje refundacyjne dla leku Vitrakvi

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019 (Kanada)	Dorośli i dzieci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym guzem litym, który wykazuje fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)	Negatywna pERC wydał taką rekomendację ze względu na niepewność Komitetu dotyczącą korzyści klinicznej larotrektylibu w porównaniu do dostępnych opcji leczenia lub BSC.
G-BA 2020 (Niemcy)	Guzy lite, fuzja NTRK	Negatywna Nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej.

Część instytucji, jak NICE (planowana publikacja 27.05.2020 r.) czy NCPE nadal pracuje nad swoimi rekomendacjami dotyczącymi wnioskowanej technologii, jednak we wskazaniu szerszym niż oceniane w niniejszym opracowaniu.

8. Alternatywne technologie medyczne

Wskazane przez eksperta klinicznego Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej technologie alternatywne to chemioterapia (doksorubicyna, ifosfamid). Również wytyczne kliniczne jako standardową terapię I rzutu rekomendują stosowanie doksorubicyny, zwracają również uwagę, że skojarzenie doksorubicyny z ifosfamidem może być najlepszym wyborem, szczególnie w podtypach wrażliwych na ifosfamid, gdy reakcja guza jest potencjalnie korzystna.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. Doksorubicyna oraz ifosfamid są refundowane w ramach katalogu C. „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:

- Doksorubicyna – w ramach załącznika C.20. zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10, w tym kody C48 oraz C48.2, do których może być klasyfikowane oceniane wskazanie.
- Ifosfamid – w ramach załącznika C.31. zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10, w tym kody C48 oraz C48.2, do których może być klasyfikowane oceniane wskazanie.

Zatem jako technologie alternatywne uznano monoterapię doksorubicyną oraz terapię skojarzoną doksorubicyna+ifosfamid.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianego produktu leczniczego przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dn. 15-16.04.2020 r. Zastosowane w bazach strategię wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast 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 dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z desmoplastycznym guzem drobnookrągłokomórkowym	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	larotrektytib	Nie ograniczono.
Komparator	Nie ograniczono.	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Nie ograniczono.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania
Typ badań	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne, badania kliniczne jednoramienne, badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków.	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, badania dostępne jedynie w postaci abstraktu, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

W związku z brakiem odnalezionych dowodów naukowych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w bazach informacji medycznej na zasadach identycznych jak przedstawione powyżej lecz dotyczące populacji pacjentów z mięsakami tkanek miękkich (ang. soft tissue sarcoma, STS). Zastosowane strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 13.1.2.

W ramach opracowania uwzględniono również dodatkowe informacje odnalezione na podstawie analizy danych rejestracyjnych oraz portalu <https://clinicaltrials.gov/>.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do niniejszej analizy 3 badania kliniczne: badanie NCT02122913, badanie NCT02576431 („NAVIGATE”) oraz badanie NCT02637687 („SCOUT”), opisane w 10 publikacjach (Hong 2020, Drilon 2018, Nathenson 2018, Italiano 2019, Hyman 2020, Tilburg 2019, Laetsch 2018, Dubois 2018, Hong 2019, Hong 2019a).

Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Tabela 7. Ocena jakości badań według skali NICE

Pytania	NCT02122913	NCT02576431 („NAVIGATE”)	NCT02637687 („SCOUT”)
1. Czy badanie było wielośrodkowe ?	1 pkt	1 pkt	1 pkt
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony ?	1 pkt	1 pkt	1 pkt
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane ?	1 pkt	1 pkt	1 pkt
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych ?	1 pkt	1 pkt	1 pkt
5. Czy badanie było prospektywne ?	1 pkt	1 pkt	1 pkt
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny ?	?	?	?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania ?	1 pkt	1 pkt	1 pkt
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach ?	1 pkt	1 pkt	1 pkt
Suma (max. 8 punktów)	7/8	7/8	7/8

Jakość badań można uznać za wysoką (wszystkie badania zostały ocenione na 7 z maksymalnie 8 punktów w skali NICE, utrata 1 punktu wynika z nieodnalezienia danych dotyczących konsekwentnego włączania pacjentów). Odnaleziono badania dotyczą jednak populacji szerszej niż wnioskowana - pacjenci z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK), zatem populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem. Warto również zwrócić uwagę, że wszystkie uwzględnione badania są badaniami w toku, kluczowe ograniczenia włączonych badań przedstawiono w rozdziale „9.3. Ograniczenia badań i analizy”.

Zgodnie z ChPL Vitrakvi: „Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również towarzyszących zmian genetycznych. Dlatego VITRAKVI należy stosować, tylko jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia)”.

POPULACJA OGÓLNA (dorośli i dzieci)

Poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się łącznie do 3 włączonych badań (pooled analysis) na podstawie najbardziej aktualnej publikacji Hong 2020. Wyniki łączne dla wszystkich 3 odnalezionych badań przedstawiono również w publikacjach: Drilon 2018 (publikacja pełnotekstowa, dane dla 55 pacjentów), Hyman 2020 (poster konferencyjny, dane dla 55 pacjentów), Italiano 2019 (abstrakt konferencyjny, dane dla 53 pacjentów), Nathenson 2018 (abstrakt konferencyjny, dane dla 55 pacjentów, wydzielona podgrupa pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego), lecz nie przedstawiono ich szczegółowo w niniejszym opracowaniu, ze względu na niższą niż w publikacji Hong 2020 dojrzałość danych.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka włączonych badań

Charakterystyka	Liczba pacjentów (%) n=159
Włączone badania	
Badania I fazy – NCT02122913 – populacja dorosłych (≥ 18 r.ż.) z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK. Dawkowanie: do 200 mg raz lub dwa razy na dobę (kapsułki 25 mg, 100 mg lub roztwór doustny 20 mg/ml).	12 (8%)
Badanie I/II fazy – NCT02637687 „SCOUT” – populacja pediatryczna (≥ 1 msc.-21 lat) z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK (w tym miejscowo zaawansowanego włókniakomięsaka typu niemowlęcego) lub z pierwotnymi guzami OUN. Dawkowanie: do 100 mg/m ² dwa razy na dobę (kapsułki 25 mg, 100 mg lub roztwór doustny 20 mg/ml).	50 (31%)
Badanie II fazy – NCT02576431 „NAVIGATE” – populacja młodzieży (≥ 12 lat) i dorosłych z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK. Dawkowanie: 100 mg dwa razy na dobę (kapsułki 25 mg, 100 mg lub roztwór doustny 20 mg/ml).	97 (61%)
Płeć	
Mężczyźni	77 (48%)
Kobiety	82 (52%)
Wiek	
Mediana w latach	43,0 (6,5-61)
Przedział wieku	<1 msc. - 84 lata
<1 roku	24 (15%)
1 - <18 lat	28 (18%)
18 - <65 lat	77 (48%)
≥ 65 lat	30 (19%)
Stan sprawności wg skali ECOG lub Lansky'ego	
0	76 (48%)
1	61 (38%)
2	19 (12%)
3	3 (2%)
Liczba wcześniejszych terapii	
0	35 (22%)
1	48 (30%)
2	34 (21%)
≥ 3	42 (26%)
Przerzuty do mózgu podczas włączenia do badania	
TAK	13 (8%)
NIE	146 (92%)
Rodzaje guzów włączonych do analizy skuteczności	
Mięsaki tkanek miękkich <ul style="list-style-type: none"> • Włókniakomięsak typu niemowlęcego • Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) • Inne 	29 (18%) 4 (3%) 36 (23%)
Rak tarczycy	26 (16%)
Rak gruczołu ślinowego	21 (13%)
Rak płuca	12 (8%)
Rak okrężnicy	8 (5%)
Czerniak	7 (4%)
Rak piersi	5 (3%)
Mięsak kości	2 (1%)
Rak dróg żółciowych	2 (1%)

Rak trzustki	2 (1%)
Wyrostek robaczkowy	1 (<1%)
Nerczak mezoblastyczny	1 (<1%)
Rak wątrobowokomórkowy	1 (<1%)
Rak prostaty	1 (<1%)
Nieznana pierwotna przyczyna	1 (<1%)
Gen NTRK	
NTRK 1	64 (40%)
NTRK 2	4 (3%)
NTRK 3	88 (55%)
Niepotwierdzone	3 (2%)

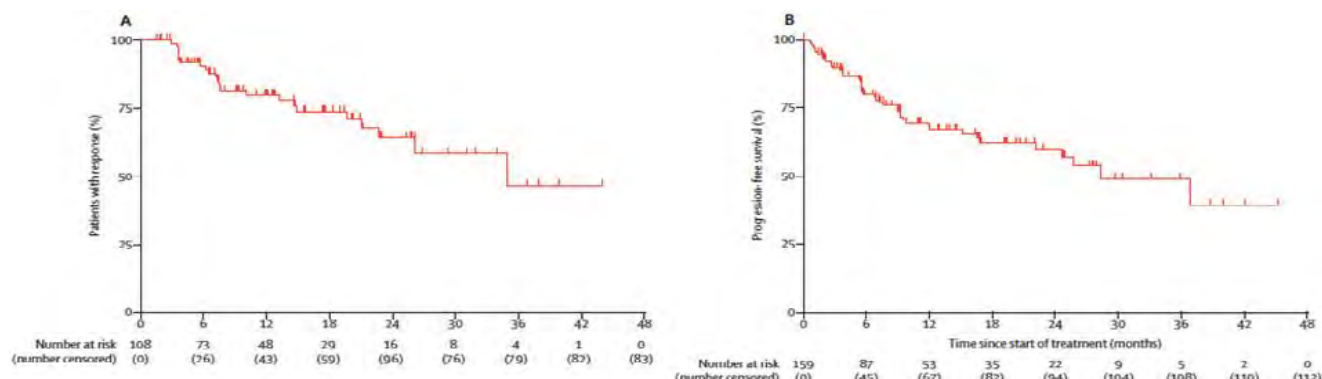
Analiza skuteczności

W analizie łącznej trzech badań uwzględniono 36 pacjentów (23%) z innymi mięsakami tkanek miękkich, prawdopodobnie w tej grupie mogą zawierać się pacjenci z ocenianym wskazaniem – brak jest danych odnośnie liczebności lub w ogóle uwzględnienia pacjentów z desmoplastycznym guzem drobnokąjątkowym (DSRCT) w postaci rozsianej.

W populacji ogólnej medianę przeżycia całkowitego oszacowano na 44,4 miesiące (95% CI:36,5; NE), oszacowany odsetek 12 miesięcznego przeżycia to 88% (95% CI: 83; 94). Szacunki przeżycia całkowitego odnoszą się do mediany follow-up 13,9 miesiąca (IQR: 6,5; 24,9), przy 14% zdarzeń (23 zgony wśród 159 analizowanych pacjentów).

Na poniższych wykresach przedstawiono czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oraz czas przeżycia bez progresji (PFS) – dane łączne dla wszystkich uwzględnionych pacjentów. Nie przedstawiono wykresu K-M dla przeżycia całkowitego (OS).

Rysunek 1. Wykres czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oraz czasu przeżycia bez progresji (PFS), łącznie dla wszystkich uwzględnionych pacjentów, Hong 2020



(A) Czas trwania odpowiedzi u 108 pacjentów z potwierdzonymi odpowiedziami w połączeniu analizy pierwotnej i uzupełniającej. Dwóch pacjentów w oczekiwaniu na potwierdzenie uzyskało odpowiedź całkowitą, po wcześniejszej ocenie częściowej odpowiedzi (tj. sklasyfikowane ogólnie jako potwierdzone odpowiedzi).

(B) Przeżycie wolne od progresji u wszystkich 159 pacjentów w połączeniu analizy pierwotnej i uzupełniającej. Znaczniki oznaczają pacjentów ocenzurowanych.

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 28,3 (95% CI: 22,1; NE) miesiące. Analiza PFS odnosi się do mediany follow-up 11,1 miesiąca (IQR: 5,5; 22,1), przy 30% zdarzeń (47 progresji wśród 159 analizowanych pacjentów).

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 35,2 (95% CI: 22,8; NE) miesiące. Analiza odnosi się do mediany follow-up wynoszącej 12,9 miesiąca (IQR: 5,7; 23,1), przy 23% zdarzeń (25 progresji wśród 108 analizowanych pacjentów z odpowiedzią na leczenie).

Pacjenci, którzy nie mieli co najmniej jednej oceny odpowiedzi po rozpoczęciu leczenia, ale kontynuowali leczenie (n = 6), nie zostali uwzględnieni w ogólnej ocenie odpowiedzi, ale zostali uwzględnieni w obliczeniach przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

Tabela 9. Odpowiedź na leczenie, łącznie dla wszystkich uwzględnionych pacjentów, Hong 2020

Odpowiedź na leczenie	Liczba pacjentów (%) n=159
Pacjenci włączeni do oceny skuteczności	153*
Obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR)	121 (79%, 72-85)
Odpowiedź całkowita (CR)**	24 (16%)
Odpowiedź częściowa (PR)	97 (63%)
Stabilizacja choroby	19 (12%)
Progresja choroby	9 (6%)
Nieokreślona	4 (3%)

Data odcięcia: 19.02.2019 r.

* Do oceny włączono 13 pacjentów z niepotwierdzonymi częściowymi odpowiedziami w oczekiwaniu na ich potwierdzenie (uważane za odpowiedzi), ale nie obejmuje 6 pacjentów kontynuujących badanie i oczekujących na wstępną ocenę odpowiedzi. Wartości procentowe najlepszych odpowiedzi są obliczane na podstawie populacji pacjentów podlegających ocenie (n = 153).

** W tym włączono 3 pacjentów z patologiczną całkowitą odpowiedzią, 2 pacjentów oczekujących na potwierdzenie uzyskało odpowiedź całkowitą, po wcześniejszej ocenie częściowej odpowiedzi (tj. sklasyfikowane ogólnie jako odpowiedzi potwierdzone).

Wśród 153 ocenianych pacjentów 24 pacjentów (16%) miało całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie, 97 (63%) miało odpowiedź częściową (PR). U 19 chorych (12%) odnotowano stabilizację choroby, natomiast u 9 (6%) zaobserwowano progresję. U 4 (3%) pacjentów odpowiedź nie została określona ze względu na wycofanie ich z badania z powodu pogorszenia stanu przed wstępną oceną odpowiedzi. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 121 na 153 (ORR = 79%) pacjentów, w tym 74 na 102 (73%) pacjentów dorosłych i u 47 na 51 (92%) dzieci.

Pacjenci, którzy nie mieli co najmniej jednej oceny odpowiedzi po rozpoczęciu leczenia, ale kontynuowali leczenie (n = 6), nie zostali uwzględnieni w ogólnej ocenie odpowiedzi, ale zostali uwzględnieni w obliczeniach przeżycia wolnego od progresji.

Tabela 10. Odpowiedź na leczenie, w podziale na typy nowotworów, Hong 2020

Rodzaj guza	Liczba pacjentów	ORR	DOR mediana (msc.)*
Ogólnie	153	121 (79% 72-85)	35,2 (22,8 – NE)
Mięsaki tkanek miękkich			
Włóknakiomięsak typu niemowlęcego	28	27 (96%, 82-100)	NE (NE-NE)
Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)	4	4 (100%, 40-100)	26,3 (7,6-26,3)
Inne	36	29 (81%, 64-92)	NE (10,1-NE)
Pozostałe guzy			
Rak tarczycy	24	19 (79%, 58-93)	NE (14,8-NE)
Rak gruczołu ślinowego	20	18 (90%, 68-99)	35,2 (13,3-NE)
Rak płuca	12	9 (75%, 43-95)	NE (NE-NE)
Rak okrężnicy	8	4 (50%, 16-84)	3,7 (3,7-NE)
Czerniak	7	3 (43%, 10-82)	NE (3,7-NE)
Rak piersi	4	3 (75%, 19-99)	NE (NE-NE)
Mięsak kości	2	1 (50%, 1-99)	7,7 (NE-NE)
Rak dróg żółciowych	2	1 (50%, 1-99)	7,3 (NE-NE)
Rak trzustki	2	1 (50%, 1-99)	3,5 (NE-NE)
Wyrostek robaczkowy	1	0 (NC)	-
Nerczak mezoblastyczny	1	1 (100%, 3-100)	NE (NE-NE)
Rak wątrobowokomórkowy	1	0 (NC)	-
Nieznana pierwotna przyczyna	1	1 (100%, 3-100)	NE (NE-NE)

NE=niemożliwe do policzenia (not calculable); NC= niemożliwe do oszacowania (not estimable); * U pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (n=108).

W innych mięsakiach tkanek miękkich odpowiedź na leczenie odnotowano u 29 na 36 (ORR = 81%) pacjentów, mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta.

Ze względu na rzadkie występowanie nowotworów z fuzją TRK, do badań włączano pacjentów z różnymi typami nowotworów z ograniczoną liczbą pacjentów w niektórych typach nowotworów, powodując niepewność oszacowania ORR dla poszczególnych typów nowotworu. ORR w całej populacji może nie odzwierciedlać oczekiwanej odpowiedzi w konkretnym typie nowotworu.

Analiza bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawione dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania larotrektylibu.

Tabela 11. Wyniki analizy bezpieczeństwa, Hong 2020

	Zdarzenia niepożądane			Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	
	Stopień 1-2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 3	Stopień 4
Zmęczenie	79 (30%)	6 (2%)	0	1 (<1%)	0
Zwiększony poziom ALT	64 (25%)	7 (3%)	2 (<1%)	7 (3%)	1 (<1%)
Kaszel	71 (27%)	1 (<1%)	0	0	0
Zaparcie	69 (27%)	1 (<1%)	0	0	0
Anemia	44 (17%)	25 (10%)	0	6 (2%)	0
Zwiększony poziom AST	62 (24%)	6 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
Zawroty głowy	64 (25%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Nudności	62 (24%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
Wymioty	62 (24%)	2 (<1%)	0	0	0
Biegunka	59 (23%)	3 (1%)	0	0	0
Gorączka	50 (19%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Duszność	35 (13%)	6 (2%)	0	0	0
Bóle mięśni	38 (15%)	3 (1%)	0	2 (<1%)	0
Obrzęk obwodowy	40 (15%)	1 (<1%)	0	0	0
Ból głowy	38 (15%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Zmniejszona liczba neutrofilii	18 (7%)	12 (5%)	2 (<1%)	4 (2%)	1 (<1%)
Zmniejszona liczba leukocytów	22 (8%)	7 (3%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0
Hipokaliemia	12 (5%)	8 (3%)	1 (<1%)	0	0
Hipofosfatemia	5 (2%)	9 (3%)	0	0	0

W ocenie bezpieczeństwa wzięło udział 260 pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do jednego z trzech badań, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę larotrektylibu, niezależnie od statusu fuzji TRK. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem larotrektylibem to zwiększenie poziomu ALT (8 pacjentów – 3%), anemia (6 pacjentów – 2%) oraz zmniejszona liczba neutrofilii (5 pacjentów – 2%). Nie wystąpiły żadne zgony związane z leczeniem.

U 101 (39%) pacjentów dorosłych i 17 (7%) pacjentów pediatrycznych odnotowano zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia. Natomiast związane z leczeniem zdarzenia niepożądane odnotowano u 33 (13%) pacjentów dorosłych, a u dwóch (<1%) pacjentów pediatrycznych.

POPULACJA PACJENTÓW DOROSŁYCH

Wyniki dla populacji dorosłych pochodzą z abstraktu konferencyjnego Hong 2019a, w którym uwzględniono łącznie wyniki z prób klinicznych NCT02122913 i NCT02576431. W pracy uwzględniono wyniki dotyczące 83 pacjentów, zatem populacji mniejszej niż uwzględniona w publikacji Hong 2020 (102 dorosłych pacjentów), jednak ze względu na przedstawienie większej liczby informacji wyniki raportowane w abstrakcie konferencyjnym Hong 2019a przedstawiono poniżej.

Wśród 74 pacjentów możliwych do oceny (9 pacjentów wykluczono z powodu braku oceny po włączeniu do badania) według badaczy ORR wyniósł 76% (9% CR, 57% PR potwierdzona, 9% PR w oczekiwaniu na potwierdzenie, 12% SD, 11% PD i 1% nieokreślony). Wśród 65 pacjentów możliwych do oceny według

niezależnej komisji ORR wyniósł 68% (17% CR, 51% PR, 15% SD, 12% PD i 5% nieokreślony). Przy medianie czasu obserwacji 17,2 i 17,5 miesięcy odpowiednio na badaczy i niezależnej komisji mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (zakresy identyczne: 1,9+ do 38,7+ miesięcy). W momencie odcięcia danych 63% pacjentów pozostało na leczeniu a 30% przerwało leczenie z powodu progresji choroby. Zdarzenia niepożądane dotyczyły głównie stopnia 1–2.

Pacjenci bez fuzji genu NTRK:

W publikacji Hong 2019 przedstawiono wyniki I fazy (eskalacja dawki leku) badania NCT02122913 dotyczącego dorosłych pacjentów. Do badania włączono 70 dorosłych pacjentów z czego 8 miało fuzję NTRK, a pozostałych 62 nie miało udokumentowanej fuzji NTRK. Do analizy skuteczności włączono 67 z 70 pacjentów (3 pacjentów bez mierzalnej wg RECIST 1.1 choroby zostało wykluczonych z oceny)

W ocenie badaczy wśród wszystkich 67 pacjentów ORR odnotowano u 8 (12%) pacjentów (7 pacjentów z fuzją NTRK, 1 pacjent z amplifikacją genu NTRK1). U pacjentów z fuzją NTRK obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR) według niezależnej komisji wynosił 100% (8/8 pacjentów), w tym 2 pacjentów miało CR, pozostałych 6 PR.). W publikacji brak dokładnego opisu wyników w populacji bez fuzji NTRK jednak na podstawie powyższych informacji można wnioskować, że stosowanie larotrektyntibu u pacjentów bez fuzji NTRK jest nieskuteczne.

POPULACJA PEDIATRYCZNA

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa larotrektyntibu w populacji pediatrycznej z guzami litymi, które wykazują fuzję TRK, oceniano w badaniach NCT02576431 („NAVIGATE”) i NCT02637687 („SCOUT”). Należy podkreślić, iż brak jest danych o włączeniu do tych prób pacjentów z DSRCT w postaci rozsianej.

W poniższej tabeli skróto przedstawiono charakterystyki populacji pediatrycznych ocenianych w próbach NCT02637687 i NCT02576431 na podstawie odnalezionych publikacji. W zestawieniu pominięto analizę **Drillon 2018**, jako że nie wyodrębnia wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji pediatrycznej z innymi guzami niż dziecięcy włókniakomięsak oraz ze względu na dostępność bardziej aktualnej analogicznej analizy **Hong 2020**.

Tabela 12. Charakterystyka populacji prób klinicznych NCT02637687 i NCT02576431 na podstawie odnalezionych publikacji

Charakterystyka	Laetsch 2018 (NCT02637687)	Tilburg 2019 (NCT02637687, NCT02576431)	Dubois 2018 (NCT02637687)	Hong 2020* (NCT02637687, NCT02576431, NCT02122913)
Data odcięcia danych	17.07.2017	30.07.2018	19.02.2018	19.02.2019
Liczba pacjentów pediatrycznych	24	38	5	51
Płeć				
Mężczyźni	12 (48%)	bd	3	bd
Kobiety	12 (52%)	bd	2	bd
Wiek				
Mediana w latach	4,5 lat	2,3 lat	9 msc	bd
Przedział wieku	1,3-13,3 lat	0,1-14,0 lat	1 msc-12 lat	bd
< 1 roku	bd	14 (37%)	bd	bd
1 msc - <2 lat	7 (29%)	bd	bd	bd
2 lata – <12 lat	10 (42%)	bd	bd	bd
12 lat – 18 lat	7 (29%)	bd	bd	bd
Stan sprawności wg skali Karnofsky/Lansky				
50-60	15(63%)	bd	bd	bd
70-80	8 (33%)	bd	bd	bd
90-100	1 (4%)	bd	bd	bd
Liczba wcześniejszych terapii				
0	7 (29%)	6 (16%)	1 (20%)	bd
1	7 (29%)	bd	1 (20%)	bd
≥1	17 (71%)	26 (68%)	bd	bd
≥2	10(42%)	bd	3 (60%)	bd
Rodzaje guzów pierwotnych				
Dziecięcy włókniakomięsak	8(33%)	18(47%)	3 (60%)	bd
Inne mięsaki tkanek	7(29%)	15 (39%)	2 (40%)	bd

miękkich				
Rak tarczycy	2(8%)	2(5%)	0	bd
Inne	7(29%)	3 (9%)	0	bd
Gen NTRK				
NTRK 1	9 (38%)	18 (47%)	bd	bd
NTRK 2	1(4%)	2 (5%)	bd	bd
NTRK 3	7(29%)	18 (47%)	bd	bd
Niepotwierdzone	7(29%)	0 (0%)	bd	bd

jak twierdzą autorzy publikacji, szczegółowa charakterystyka populacji pediatrycznej badania Hong 2020 może znajdować się w materiałach dodatkowych online, do których, na dzień prac nad niniejszym raportem, Agencja nie miała dostępu; ^abstrakt konferencyjny

Celem badania **Laetsch 2018** była ocena bezpieczeństwa larotrektylibu w populacji pediatrycznej. Jest to wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 1/2 przeprowadzone w ośmiu ośrodkach w USA i obejmuje noworodki, dzieci i młodzież w wieku od 1 miesiąca do 21 lat z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi lub guzami OUN, które nawróciły, postępowaly lub nie reagowały na dostępne terapie, niezależnie od statusu fuzji TRK; o stanie sprawności Karnofsky'ego (≥ 16 lat) lub Lansky'ego (<16 lat) 50 lub więcej, prawidłową czynność organów i pełne wyleczenie z ostrego toksycznego działania wszystkich poprzednich terapii przeciwnowotworowych.

Celem badania **Tilburg 2019** (doniesienie konferencyjne) była prezentacja danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa larotrektylibu u 38 pacjentów pediatrycznych z rakiem fuzyjnym TRK z poszerzonego. Do próby włączono pacjentów pediatrycznych z rakiem fuzyjnym TRK zidentyfikowanym za pomocą testów miejscowych z dwóch badań klinicznych nad larotrektylibem (NCT02637687, NCT02576431); pacjenci z pierwotnymi guzami OUN zostali wykluczeni. Larotrektylib podawano do czasu całkowitej resekcji chirurgicznej, progresji choroby, wycofania lub nieakceptowalnej toksyczności. Status choroby został oceniony przez badacza za pomocą RECIST v1.1. Data odcięcia danych: 30 lipca 2018 r. Na dzień 30 lipca 2018 r. włączono 38 dzieci i młodzieży z rakiem fuzyjnym TRK w wieku <18 lat. Mediana wieku wynosiła 2,3 lat (zakres 0,1–14,0); 14 (37%) było w wieku <1 lat. 18 (47%) miało włóknomięśnaka niemowlęcego, 15 (39%) inne mięsaki tkanek miękkich, 2 (5%) raka tarczycy, a 1 (3%) miał guza podścieliskowego przewodu pokarmowego lub czerniaka lub nerwiaka mezoblastycznego. Fuzje TRK obejmowały NTRK1, 2 i 3 u odpowiednio 18 (47%), 2 (5%) i 18 (47%) pacjentów. Połowa pacjentów cierpiała na przerzuty, a połowa na postać miejscowo zaawansowaną. 26 pacjentów (68%) otrzymało wcześniej terapię ogólnoustrojową (mediana linii terapii: 1 [zakres 0–4]), a 6 było wcześniej nieleczonych.

Autorzy publikacji **Dubois 2018** opisują przebieg kliniczny dzieci z lokalnie zaawansowanym mięsakiem fuzyjnym TRK, które były leczone larotrektylibem przed operacją, a następnie przeszły operację resekcji chirurgicznej guza. W niniejszej analizie spośród 24 dzieci leczonych w fazie 1 pediatrycznego badania larotrektylibu (NCT02637687) uwzględniono pięcioro dzieci, które miały potwierdzonego mięsaka z fuzją TRK i zostały poddane chirurgicznej resekcji. Odpowiedź guza na leczenie i wyniki dotyczące resekcji chirurgicznej zebrano retrospektywnie. W sumie analizie poddano 5 pacjentów (mediana wieku, 2 lata; zakres, 0,4–12 lat) z miejscowo zaawansowanym włóknomięśnakiem dziecięcym (3 pacjentów) lub mięsakiem tkanek miękkich (2 pacjentów). Czterech pacjentów miało chorobę oporną na standardowe leczenie.

Analiza skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności dla populacji pediatrycznych ocenianych w próbach NCT02637687 i NCT02576431.

Tabela 13. Odpowiedź na leczenie

Charakterystyka	Laetsch 2018 (NCT02637687)	Tilburg 2019 (NCT02637687, NCT02576431)	Dubois 2018 (NCT02637687)	Hong 2020 [#] (NCT02637687, NCT02576431)
Pacjenci włączeni do oceny skuteczności	15	34	5	51
Mediana czasu odpowiedzi (miesiące)	Nieosiągnięta [95% CI: 5,6; nie osiągnięto]	Nieosiągnięta (zakres od 1,6+ do 26,7+ miesięcy)**	bd	bd
Obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR)	14 (93%)	32 (94%)	0	47 (92%)
Odpowiedź całkowita (CR)	4 (27%)	12 (35%)	0	bd
Odpowiedź częściowa	10 (67%)	20 (59%) [^]	5 (100%)	bd

(PR)				
Stabilizacja choroby	1 (7%)	2 (6%)	0	bd

[^] W tym 2 czekające na potwierdzenie; ^{**}84% > 1 roku; [#]szczegółowe wyniki badania Hong2020 w zakresie populacji pediatrycznej, jak twierdzą autorzy publikacji, mogą znajdować się w materiałach dodatkowych online, do których, na dzień prac nad niniejszym raportem, Agencja nie miała dostępu.

W analizie **Laetsch 2018**, w przypadku 14 (93%) z 15 pacjentów z dodatnim wynikiem fuzji TRK nowotwór osiągnął obiektywną odpowiedź zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych w wersji 1.1; pozostały pacjent miał regresję guza, która nie spełniała kryteriów obiektywnej odpowiedzi. U żadnego z siedmiu pacjentów z rakiem o ujemnej fuzji TRK nie stwierdzono obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Na podstawie doniesienia **Tilburg 2019**, wśród 34 pacjentów podlegających ocenie obiektywnej odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 94%: 12 pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR), 18 potwierdzonych odpowiedzi częściowych (PR) i 2 PR oczekujące na potwierdzenie; 2 pacjentów miało stabilną chorobę. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres od 1,6+ do 26,7+ miesięcy); 84% > 1 roku. W momencie odcięcia danych, 28 pacjentów (74%) pozostało na leczeniu; 4 przerwało z powodu całkowitej resekcji chirurgicznej i 4 z powodu progresji choroby podczas leczenia, z których 2 początkowo odpowiedziało (PR).

W analizie **Dubois 2018** wszyscy analizowani pacjenci (n=5) osiągnęli częściową odpowiedź na larotrektytib według wersji 1.1 kryteriów RECIST i przeszli chirurgiczną resekcję po medianie 6 cykli (zakres, 4-9 cykli) leczenia. Trzech pacjentów osiągnęło całkowitą (2 pacjentów) lub prawie całkowitą (> 98% leczenia; 1 pacjent) odpowiedź patologiczną; pacjenci pozostawali w obserwacji i nie otrzymywali już larotrektytibu przez co najmniej 7 do 15 miesięcy po operacji. Dwóch pacjentów miało „żywego” (viable) guza w czasie resekcji chirurgicznej i dodatnie marginesy resekcji oraz nadal otrzymywało terapię adiuwantową larotrektytib. Żaden z pacjentów nie doświadczył powikłań pooperacyjnych ani problemów z gojeniem się ran.

W analizie **Hong 2020** odpowiedź u dzieci obserwowano w przypadku 47 (92%) z 51 ocenianych pacjentów - szeroki zakres rodzajów nowotworów i niezależnie od genu fuzyjnego NTRK.

Zgodnie z ChPL Vitrakvi, w podgrupie pediatrycznej (n=28) ORR wyniósł 82% (dane zbiorcze z NCT02637687, NCT02576431 i NCT02122913)

Analiza bezpieczeństwa

W analizie **Laetsch 2018** zdarzenia niepożądane dotyczyły głównie stopnia 1 lub 2 (wystąpiły u 21 [88%] z 24 pacjentów); najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z larotrektytibem wszystkich stopni były zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej (dziesięć [42%] po 24), leukopenia (pięć [21%] po 24), zmniejszona liczba neutrofilii (pięć [21%] z 24) i wymioty (pięć [21%] z 24). Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej 3. stopnia był jedynym efektem toksycznym ograniczającym dawkę występującą u jednego pacjenta bez fuzji TRK i z postępującą chorobą. Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych w stopniu 4 lub 5 związanych z leczeniem. Wystąpiły dwa poważne zdarzenia niepożądane związane z larotrektytibem, zaobserwowano: nudności stopnia 3. i zmniejszona frakcja wyrzutowa stopnia 3. podczas 28-dniowej obserwacji po odstawieniu larotrektytibu i na terapii antracyklinami.

Zgodnie z doniesieniem **Tilburg 2019**, zdarzenia niepożądane dotyczyły głównie stopnia 1–2.

W analizie **Hong 2020** zdarzenia niepożądane dotyczyły przede wszystkim stopnia 1 i 2, a rodzaj i częstotliwość były podobne we wszystkich dorosłych i pediatrycznych grupach wiekowych (zdarzenie niepożądane zostały wymienione w części dotyczącej analizy zbiorczej badania Hong 2020 niniejszego opracowania).

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane u dzieci z nowotworem ze stwierdzoną fuzją TRK leczonych VITRAKVI w zalecanej dawce (n = 37); wszystkie stopnie, na podstawie informacji z **ChPL**.

Tabela 14. Działania niepożądane zgłaszane u dzieci z nowotworem ze stwierdzoną fuzją TRK leczonych VITRAKVI w zalecanej dawce (n = 37); wszystkie stopnie [ChPL Vitrakvi]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość [^]	Niemowlęta i małe dzieci (n=14) ^a	Dzieci (n=15) ^b	Młodzież (n=8) ^c	Pacjenci pediatryczni (n=37)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Anemia Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)	Anemia Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)	Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)	Anemia Zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często			Zawroty głowy Parestezje	
	Często		Parestezje Zaburzenia chodu		Zawroty głowy Parestezje Zaburzenia chodu
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności Zaparcia Wymioty	Nudności Zaparcia Wymioty	Nudności Wymioty	Nudności Zaparcia Wymioty
	Często		Zaburzenia smaku		Zaburzenia smaku
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często			Ból mięśni Oslabienie mięśni	
	Często		Ból mięśni		Ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie	Zmęczenie		Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała)	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała) Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Wzrost fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała) Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
	Często	Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi			

^a Niemowlęta / małe dzieci (od 28 dni do 23 miesięcy): odnotowano jedno zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) 4 stopnia. Reakcje stopnia 3 obejmowały dwa przypadki zmniejszenia liczby neutrofilów (neutropenia) i jeden przypadek niedokrwistości.

^b Dzieci (od 2 do 11 lat): nie zgłoszono reakcji stopnia 4. Zgłoszono 1 przypadek 3. stopnia, w którym zmniejszyła się liczba neutrofilów (neutropenia), parestezje, bóle mięśniowe, zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała).

^c Młodzież (od 12 do <18 lat): nie odnotowano reakcji stopnia 3 i 4.

[^] Grupy częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

9.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z ChPL

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczność w różnych typach nowotworów

Korzyści ze stosowania VITRAKVI ustalono w badaniach z pojedynczym ramieniem obejmujących małą próbę pacjentów, u których guzy wykazują fuzje genu NTRK. Korzystny wpływ VITRAKVI wykazano na podstawie całkowitego odsetka odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi w ograniczonej liczbie typów nowotworów. Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również towarzyszących zmian genetycznych. Dlatego VITRAKVI należy stosować, tylko jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia).

Zaburzenia neurologiczne

U pacjentów otrzymujących larotrektylib zgłaszano występowanie zaburzeń neurologicznych, w tym zawrotów głowy, zaburzeń chodu i parestezji. W większości przypadków zaburzenia neurologiczne wystąpiły w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Należy rozważyć wstrzymanie, zmniejszenie lub przerwanie podawania dawki produktu leczniczego VITRAKVI, w zależności od nasilenia i utrzymywania się tych objawów.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

U pacjentów otrzymujących larotrektylib zgłaszano zwiększenie aktywności AIAT i AspAT. Większość przypadków zwiększenia aktywności AIAT i AspAT występowała w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Przed pierwszą dawką i co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie okresowo podczas leczenia, należy monitorować czynność wątroby, łącznie z badaniami aktywności AIAT i AspAT. Badania powinny być wykonywane częściej u pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Wstrzymać lub na stałe przerwać stosowanie produktu leczniczego VITRAKVI w zależności od nasilenia. W przypadku wstrzymania, dawka produktu leczniczego VITRAKVI powinna być zmodyfikowana po ponownym rozpoczęciu jego stosowania.

Stosowanie z induktorami CYP3A4 / P-gp

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 / P-gp z produktem VITRAKVI ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji.

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję, w trakcie przyjmowania VITRAKVI i co najmniej przez jeden miesiąc po zaprzestaniu leczenia.

Mężczyznom w wieku rozrodczym, będącym w związku z partnerką w wieku rozrodczym nie będącą w ciąży, należy zalecić stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji, w trakcie przyjmowania VITRAKVI i przez co najmniej jeden miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vitakvi.

9.3. Ograniczenia badań i analizy

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów dotyczących ocenianego wskazania – analiza opiera się na dowodach dla populacji szerszej: pacjenci z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK), która to populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym. Należy zaznaczyć, że dane odnalezione w ramach analizy klinicznej odnoszą się do pacjentów z fuzją NTRK – nie odnaleziono dowodów dotyczących pacjentów bez fuzji genu NTRK. Należy dodać, że zlecenie MZ nie precyzuje czy chodzi o populację pacjentów z fuzją NTRK.
- Brak badań z grupą kontrolną – wszystkie dostępne dowody pochodzą z badań I lub II fazy (badania jednoramienne)
- Należy zwrócić również uwagę na fakt, że wszystkie badania na podstawie, których dokonywane jest wnioskowanie (oraz rejestracja leku przez EMA) są badaniami w toku. Zatem wszystkie przedstawione wyniki są wynikami z analiz cząstkowych. Według informacji ze strony <https://clinicaltrials.gov/>:

- badanie NCT02122913: status – aktywne, nierekrutujące, planowana data zakończenia badania – 30.03.2021 r., planowana liczba uczestników – 75 pacjentów (w niniejszej analizie uwzględniono najbardziej aktualne dane dotyczące 12 pacjentów);
 - badanie NCT02576431 („NAVIGATE”) - aktywne, rekrutujące, planowana data zakończenia badania – 30.09.2025 r., planowana liczba uczestników – 203 pacjentów (w niniejszej analizie uwzględniono najbardziej aktualne dane dotyczące 97 pacjentów);
 - badanie NCT02637687 („SCOUT”) - aktywne, rekrutujące, planowana data zakończenia badania – 31.09.2027 r., planowana liczba uczestników – 174 pacjentów (w niniejszej analizie uwzględniono najbardziej aktualne dane dotyczące 50 pacjentów);
- Większość (86%) pacjentów miało stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG, a więc wnioskowanie o skuteczności ocenianego leku w populacji w cięższym stanie klinicznym jest ograniczone.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie oceniany produkt leczniczy nie jest w Polsce refundowany ze środków publicznych.

Na podstawie informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia do dnia przekazania niniejszego opracowania nie wydano żadnej zgody na refundację ocenianej technologii medycznej.

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia do dnia przekazania niniejszego opracowania nie wydano żadnej zgody na refundację ocenianej technologii medycznej. Jednocześnie zgodnie z informacją przekazaną przez hurtownię farmaceutyczną cena netto produktu Vitrakvi (larotrektylib) 20mg/ml x 1 vial 100 ml, Bayer, Niemcy wynosi 27 600 PLN.

Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji leki, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Przy oszacowywaniu cen założono obliczanie marży hurtowej i detalicznej na podstawie ustawy refundacyjnej.

Tabela 15. Koszt ocenianej technologii – oszacowanie Agencji wg danych MZ

Produkt	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WDS [PLN]	Cena dla płatnika [PLN]
Vitrakvi (larotrektylib) 20mg/ml x 1 vial 100 ml	27 600	29 808	31 298,40	31 718,13	3,20	31 714,93

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Szacując wydatki płatnika publicznego uwzględniono maksymalną dopuszczalną w ChPL dawkę leku – 200 mg na dobę (dawka maksymalna dla dzieci i standardowa dla dorosłych). Jedna fiołka leku zawiera 2 000 mg larotrektylibu, zatem wystarczy na 10 dni terapii.

Na podstawie publikacji Hong 2020 można przyjąć, że mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 28,3 miesiąca. Z powodu braku dokładnych danych dotyczących długości stosowania leku, w tym danych odnośnie średniego czasu do progresji czy średniego czasu leczenia, w celu oszacowania wydatków płatnika uwzględniono wartość mediany czasu do progresji. Zatem szacując roczne wydatki można przyjąć, że leczenie będzie stosowane przez 100% tego okresu w pierwszym i drugim roku terapii – 365,25 dni. Zatem roczne zużycie (w pierwszych 2 latach) leku wyniesie 36,5 fiołki na jednego pacjenta, co odpowiada wydatkom płatnika na poziomie około 1,16 mln PLN rocznie, roczny koszt dla pacjenta wyniesie około 117 PLN. Mediana szacowanego kosztu całej terapii (28,3 miesiące – 861 dni) wyniesie ok 2,73 mln PLN dla płatnika i około 276 PLN dla pacjenta.

Według Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, obecna liczba chorych z rozpoznaniem desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej wynosi 5 pacjentów. Roczne koszty dla 5 pacjentów to ok. 5,79 mln PLN dla płatnika i około 584 PLN dla pacjentów. Mediana szacowanego kosztu dla 5 pacjentów to około 13,66 mln PLN dla płatnika i około 1 378 PLN dla pacjentów.

Należy mieć na uwadze liczne ograniczenia przedstawionych powyżej oszacowań, szczególnie brak dokładnych danych o dawce leku, a przede wszystkim o długości terapii.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 01.04.2020 r., znak PLD.45340.998.2020.KW (data wpływu do AOTMiT: 01.04.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej.

W związku z brakiem odnalezionych dowodów naukowych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej, przedstawiono dowody dotyczące populacji szerszej niż wnioskowana – pacjenci z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK), która to populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym. W przypadku wytycznych klinicznych odniesiono się do mięsaków tkanek miękkich.

Zgodnie z ChPL Vitrakvi: „Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również towarzyszących zmian genetycznych. Dlatego VITRAKVI należy stosować, tylko jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia)”.

Problem zdrowotny

Desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) to agresywny rak tkanek miękkich, który zwykle powstaje w surowiczych wyścielanych powierzchniach otrzewnej brzusznej lub miednicznej i zajmuje otrzewną, węzły chłonne i rozprzestrzenia się hematogennie szczególnie do wątroby. W wyjątkowych przypadkach zgłaszano obecność dodatkowej lokalizacji pierwotnej.

DSRCT to niezwykle rzadka choroba. Na całym świecie odnotowano zaledwie kilkaset przypadków od pierwszego opisu w 1989 r. Zwykle dotyczy mężczyzn, w okresie dojrzewania lub w młodym wieku dorosłym, stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 4: 1.

Rekomendacje kliniczne

Wszystkie wytyczne oprócz europejskich ESMO 2018 uwzględniają w swoich wytycznych desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy, jednakże eksperci nie przedstawili konkretnych terapii dla tego typu nowotworu, a ogólne wytyczne odnoszące się do mięsaków tkanek miękkich (MTM). Wszystkie wytyczne jako standardową terapię I rzutu rekomendują stosowanie doksorubicyny, zwraca się również uwagę, że skojarzenie doksorubicyny z ifosfamidem może być najlepszym wyborem, szczególnie w podtypach wrażliwych na ifosfamid, gdy reakcja guza jest potencjalnie korzystna. Generalnie w leczeniu mięsaków tkanki miękkiej leczenie jest bardzo zróżnicowane, w wytycznych wymieniane są następujące substancje czynne: doksorubicyna, ifosfamid, gemcytabina, dakarbazyna, docetaksel, trabectedyna, erybulina czy pazopanib. Jedyne wytyczne uwzględniające w terapii MTM larotrectynib to wytyczne NCCN 2020.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 14.04.2020 r. odnaleziono dwie negatywne rekomendacje refundacyjne wydane przez niemiecki G-BA w 2020 roku i kanadyjski CADTH w 2019 r. dla stosowania produktu leczniczego Vitrakvi we wskazaniu szerszym niż oceniane - leczenie dorosłych i dzieci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym guzem litym, który wykazuje fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK). Jako powód negatywnych decyzji wskazywano brak udowodnionej dodatkowej korzyści klinicznej.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie ze zleceniem MZ oceniane wskazanie to desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej. Należy zwrócić uwagę, że w zleceniu brak jest informacji o statusie fuzji genu NTRK, wieku populacji docelowej czy linii leczenia.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do analizy 3 badania kliniczne: badanie NCT02122913, badanie NCT02576431 („NAVIGATE”) oraz badanie NCT02637687 („SCOUT”). Jakość badań można uznać za wysoką, wszystkie badania zostały ocenione na 7 z maksymalnie

8 punktów w skali NICE (utrata 1 punktu wyniku z nieodnalezienia danych dotyczących konsekwentnego włączania pacjentów).

Odnalezione badania dotyczą jednak populacji szerszej niż wnioskowana - pacjenci z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK), zatem populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem. Warto również zwrócić uwagę, że wszystkie uwzględnione badania są badaniami w toku,

Zgodnie z ChPL Vitakvi: „Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również towarzyszących zmian genetycznych. Dlatego VITRAKVI należy stosować, tylko jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia)”.

Poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się łącznie do 3 włączonych badań (pooled analysis) na podstawie najbardziej aktualnej publikacji Hong 2020. Poniższe wyniki odnoszą się do populacji ogólnej – wszystkie uwzględnione typy nowotworów, dorośli i dzieci, fuzja genu NTRK. Ze względu na rzadkie występowanie nowotworów z fuzją TRK, do badań włączano pacjentów z różnymi typami nowotworów z ograniczoną liczbą pacjentów w niektórych typach nowotworów, powodując niepewność oszacowania ORR dla poszczególnych typów nowotworu. ORR w całej populacji może nie odzwierciedlać oczekiwanej odpowiedzi w konkretnym typie nowotworu.

Analiza skuteczności

W populacji ogólnej medianę przeżycia całkowitego oszacowano na 44,4 miesiące (95% CI:36,5; NE), oszacowany odsetek 12 miesięcznego przeżycia to 88% (95% CI: 83; 94). Szacunki przeżycia całkowitego odnoszą się do mediany follow-up 13,9 miesiąca (IQR: 6,5; 24,9), przy 14% zdarzeń (23 zgony wśród 159 analizowanych pacjentów).

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 28,3 (95% CI: 22,1; NE) miesiące. Analiza PFS odnosi się do mediany follow-up 11,1 miesiąca (IQR: 5,5; 22,1), przy 30% zdarzeń (47 progresji wśród 159 analizowanych pacjentów).

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 35,2 (95% CI: 22,8; NE) miesiące. Analiza odnosi się do mediany follow-up wynoszącej 12,9 miesiąca (IQR: 5,7; 23,1), przy 23% zdarzeń (25 progresji wśród 108 analizowanych pacjentów z odpowiedzią na leczenie).

Pacjenci, którzy nie mieli co najmniej jednej oceny odpowiedzi po rozpoczęciu leczenia, ale kontynuowali leczenie (n = 6), nie zostali uwzględnieni w ogólnej ocenie odpowiedzi, ale zostali uwzględnieni w obliczeniach przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

Wśród 153 ocenianych pacjentów odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 121 (ORR = 79%) pacjentów, w tym 74 na 102 (73%) pacjentów dorosłych i u 47 na 51 (92%) dzieci. 24 pacjentów (16%) miało całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie, 97 (63%) odpowiedź częściową (PR). U 19 chorych (12%) odnotowano stabilizację choroby, natomiast u 9 (6%) zaobserwowano progresję, u 4 (3%) pacjentów odpowiedź nie została określona ze względu na wycofanie ich z badania z powodu pogorszenia stanu przed wstępną oceną odpowiedzi.

W analizie łącznej trzech badań uwzględniono 36 pacjentów (23%) z innymi mięsakami tkanek miękkich, prawdopodobnie w tej grupie mogą zawierać się pacjenci z ocenianym wskazaniem (brak jest danych odnośnie liczebności lub w ogóle uwzględnienia pacjentów z desmoplastycznym guzem drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej). Wśród pacjentów z innymi mięsakami tkanek miękkich odpowiedź na leczenie odnotowano u 29 na 36 (ORR = 81%) pacjentów, mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta.

Analiza bezpieczeństwa

W ocenie bezpieczeństwa wzięło udział 260 pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do jednego z trzech badań, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę larotrektylibu, niezależnie od statusu fuzji TRK. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem larotrektylibem to zwiększenie poziomu ALT (8 pacjentów – 3%), anemia (6 pacjentów – 2%) oraz zmniejszona liczba neutrofilii (5 pacjentów – 2%). Nie wystąpiły żadne zgony związane z leczeniem.

U 101 (39%) pacjentów dorosłych i 17 (7%) pacjentów pediatrycznych odnotowano zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia. Natomiast związane z leczeniem zdarzenia niepożądane odnotowano u 33 (13%) pacjentów dorosłych, a u dwóch (<1%) pacjentów pediatrycznych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Szacując wydatki płatnika publicznego uwzględniono maksymalną dopuszczalną w ChPL dawkę leku – 200 mg na dobę (dawka maksymalna dla dzieci i standardowa dla dorosłych). Jedna fiołka leku zawiera 2 000 mg larotrektylibu, zatem wystarczy na 10 dni terapii.

Na podstawie publikacji Hong 2020 można przyjąć, że mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 28,3 miesiąca. Z powodu braku dokładnych danych dotyczących długości stosowania leku, w tym danych odnośnie średniego czasu do progresji czy średniego czasu leczenia, w celu oszacowania wydatków płatnika uwzględniono wartość mediany czasu do progresji. Zatem szacując roczne wydatki można przyjąć, że leczenie będzie stosowane przez 100% tego okresu w pierwszym i drugim roku terapii – 365,25 dni. Zatem roczne zużycie (w pierwszych 2 latach) leku wyniesie 36,5 fiołki na jednego pacjenta, co odpowiada wydatkom płatnika na poziomie około 1,16 mln PLN rocznie, roczny koszt dla pacjenta wyniesie około 117 PLN. Mediana szacowanego kosztu całej terapii (28,3 miesiące – 861 dni) wyniesie ok 2,73 mln PLN dla płatnika i około 276 PLN dla pacjenta.

Według Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, obecna liczba chorych z rozpoznaniem desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsiaanej wynosi 5 pacjentów. Roczne koszty dla 5 pacjentów to ok. 5,79 mln PLN dla płatnika i około 584 PLN dla pacjentów. Mediana szacowanego kosztu dla 5 pacjentów to około 13,66 mln PLN dla płatnika i około 1 378 PLN dla pacjentów.

Należy mieć na uwadze liczne ograniczenia przedstawionych powyżej oszacowań, szczególnie brak dokładnych danych o dawce leku, a przede wszystkim o długości terapii.

Opinie ekspertów

Według Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „Desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy z fuzją w genie NTRK jest niezwykle rzadkim nowotworem występującym u dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych. Nowotwór ma niezwykle agresywny przebieg naturalny, a poza leczeniem chirurgicznym (często brak możliwości radyklanego wycięcia) – inne metody leczenia mają wartość marginalną (przeżycie 5-letnie < 15% chorych). Stosowanie larotrektylibu u chorych z fuzją genu NTRK jest wartościowym postępowaniem.”

12. Źródła

Badania pierwotne	
Laetsch 2018	Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, Nagasubramanian R, Davis JL, Rudzinski E, Feraco AM, Tuch BB, Ebata KT, Reynolds M, Smith S, Cruickshank S, Cox MC, Pappo AS, Hawkins DS. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2018 May;19(5):705-714. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30119-0. Epub 2018 Mar 29. Erratum in: <i>Lancet Oncol.</i> 2018 May;19(5):e229.
DuBois 2018	DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, Turpin BK, Albert CM, Nagasubramanian R, Anderson ME, Davis JL, Qamoos HE, Reynolds ME, Cruickshank S, Cox MC, Hawkins DS, Mascarenhas L, Pappo AS. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. <i>Cancer.</i> 2018 Nov 1;124(21):4241-4247. doi: 10.1002/cncr.31701. Epub 2018 Sep 11.
Hong 2019a	David S. Hong, Shivaani Kummar, Anna F. Farago, Ulrik Niels Lassen, Jordan Berlin, Russell J. Schilder, Raymond S. McDermott, Jyoti D. Patel, Afshin Dowlati, Robert Charles Doebele, Daniel Shao-Weng Tan, James J. Lee, Shivani Nanda, Barrett H. Childs, Nora Ku, Alexander E. Drilon, David Michael Hyman; Larotrectinib efficacy and safety in adult TRK fusion cancer patients; <i>Journal of Clinical Oncology</i> 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 3122-3122; DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3122 – abstrakt konferencyjny
Hong 2020	Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, van Tilburg CM, Nagasubramanian R, Berlin JD, Federman N, Mascarenhas L, Georger B, Dowlati A, Pappo AS, Bielack S, Doz F, McDermott R, Patel JD, Schilder RJ, Tahara M, Pfister SM, Witt O, Ladanyi M, Rudzinski ER, Nanda S, Childs BH, Laetsch TW, Hyman DM, Drilon A. Larotrectin b in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Feb 24. pii: S1470-2045(19)30856-3. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3. [Epub ahead of print]
Tilburg 2019	Cornelis Martinus van Tilburg, Steven G. DuBois, Catherine Michelle Albert, Noah Federman, Ramamoorthy Nagasubramanian, Birgit Georger, Daniel Orbach, Stefan S. Bielack, Neerav Narendra Shukla, Brian Turpin, Michela Casanova, Sheri L. Spunt, Hope Qamoos, Shivani Nanda, Barrett H. Childs, Michael Craig Cox, Alberto S. Pappo, Theodore Willis Laetsch, and Leo Mascarenhas ; Larotrectin b efficacy and safety in pediatric TRK fusion cancer patients. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019 37:15_suppl, 10010-10010
Drilon 2018	A. Drilon, T.W. Laetsch, S. Kummar, S.G. DuBois, U.N. Lassen, G.D. Demetri, M. Nathenson, R.C. Doebele, A.F. Farago, A.S. Pappo, B. Turpin, A. Dowlati, M.S. Brose, L. Mascarenhas, N. Federman, J. Berlin, W.S. El-Deiry, C. Baik, J. Deeken, V. Boni, R. Nagasubramanian, M. Taylor, E.R. Rudzinski, F. Meric-Bernstam, D.P.S. Sohal, P.C. Ma, L.E. Raez, J.F. Hechtman, R. Benayed, M. Ladanyi, B.B. Tuch, K. Ebata, S. Cruickshank, N.C. Ku, M.C. Cox, D.S. Hawkins, D.S. Hong, and D.M. Hyman; <i>N Engl J Med.</i> 2018 February 22; 378(8): 731–739. doi:10.1056/NEJMoa1714448.
Nathenson 2018	Nathenson M., Demetri G., Lassen U., Hong D., Boni V., Deeken J., Dowlati A., Cox M., Ku N., Cruickshank S., Qamoos H., Drilon A. Activity of larotrectinib in patients with TRK fusion GI malignancies. <i>Annals of Oncology. Conference: 20th World Congress on Gastrointestinal Cancer, ESMO 2018. Spain. 29 (Supplement 5) (pp v107), 2018. Date of Publication: June 2018 – abstrakt konferencyjny</i>
Italiano 2019	Italiano A., Nanda S., Keating K., Childs B.H., Fellous M., Drilon A., Hyman D.M. Growth modulation index (GMI) as a comparative measure of clinical activity of larotrectinib versus prior systemic treatments in adult and pediatric TRK fusion cancer patients – abstrakt konferencyjny
Hyman 2020	David Hyman, Durability of response with larotrectinib in adult and pediatric patients with TRK fusion cancer; <i>Annals of Oncology</i> (2019) 30 (suppl_5): v159-v193. 10.1093/annonc/mdz244 – poster konferencyjny
Hong 2019	D. S. Hong, T. M. Bauer, J. J. Lee, A. Dowlati, M. S. Brose, A. F. Farago, M. Taylor, A. T. Shaw, S. Montez, F. Meric-Bernstam, S. Smith, B. B. Tuch, K. Ebata, S. Cruickshank, M. C. Cox, H. A. Burris III & R. C. Doebele; Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study; <i>Annals of Oncology</i> 30: 325–331, 2019. doi:10.1093/annonc/mdy539
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
BSG 2016	https://clinicalsarcomaresearch.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13569-016-0060-4
CADTH 2019	https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10159LarotrectinibNTRK%2BSolidTumours_fnR.ec_REDACT_31Oct201_ChairApproved_final.pdf
ESMO-EURACAN 2018/19	https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31692-8/pdf
G-BA 2020	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/502/#beschluesse https://www.iqwig.de/download/A19-90_Larotrectinib_Extract-of-dossier-assessment_V1-0.pdf
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Soft Tissue Sarcoma, version 6.2019 – February 10, 2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf
PTOK 2017	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_11_Miesaki_tkanek_miekkich_20190214.pdf
Pozostałe publikacje	
ChPL Vitrakvi	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_pl.pdf

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

13.1.1. Strategie wyszukiwania – Vitrakvi (larotrektytib), desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT)

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2020 r.)

L.p.	Query	Results
11	Search (((Small[Title/Abstract] AND Cell[Title/Abstract] AND Tumor*[Title/Abstract])) AND (((("larotrectinib" [Supplementary Concept]) OR larotrectinib*[Title/Abstract]) OR Vitrakvi[Title/Abstract]) OR LOXO-101[Title/Abstract]) OR ARRY-470[Title/Abstract])	5
10	Search ((Small[Title/Abstract] AND Cell[Title/Abstract] AND Tumor*[Title/Abstract])	79275
9	Search Cell[Title/Abstract]	3346607
8	Search Small[Title/Abstract]	1350552
7	Search (((("larotrectinib" [Supplementary Concept]) OR larotrectinib*[Title/Abstract]) OR Vitrakvi[Title/Abstract]) OR LOXO-101[Title/Abstract]) OR ARRY-470[Title/Abstract]	113
6	Search N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo(1,5-a)pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide[Title/Abstract]	0
5	Search ARRY-470[Title/Abstract]	1
4	Search LOXO-101[Title/Abstract]	14
3	Search Vitrakvi[Title/Abstract]	6
2	Search larotrectin b*[Title/Abstract]	95
1	Search "larotrectin b" [Supplementary Concept]	39

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2020 r.)

L.p.	Searches	Results
1	exp larotrectinib/	273
2	Larotrectinib.ab,kw,ti.	172
3	Vitrakvi.ab,kw,ti.	4
4	LOXO-101.ab,kw,ti.	52
5	ARRY-470.ab,kw,ti.	2
6	"N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo(1,5-a)pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide".ab,kw,ti.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	327
8	exp desmoplastic small round cell tumor/	1079
9	desmoplastic small round cell tumor.ab,kw,ti.	687
10	8 or 9	1188
11	7 and 10	3
12	desmoplastic.ab,kw,ti.	5400
13	small.ab,kw,ti.	1407104
14	round.ab,kw,ti.	62595
15	cell.ab,kw,ti.	3523263
16	tumor.ab,kw,ti.	1355346
17	12 and 13 and 14 and 15 and 16	778
18	8 or 9 or 17	1232
19	7 and 18	3

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2020 r.)

L.p.	Searches	Results
1	Larotrectinib [MeSH]	2
2	Larotrectin b	2
3	Vitrakvi	0
4	LOXO-101	4
5	ARRY-470	0
6	"N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo(1,5-a)pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide".ab,kw,ti.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	5

13.1.2. Strategie wyszukiwania – Vitrakvi (larotrektytib), mięsaki tkanek miękkich

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 16.04.2020 r.)

L.p.	Query	Results
#28	Search (((sarcoma*[Title/Abstract] OR "Sarcoma"[Mesh])) AND (((("larotrectinib" [Supplementary Concept]) OR larotrectinib*[Title/Abstract] OR Vitrakvi[Title/Abstract] OR LOXO-101[Title/Abstract] OR ARRY-470[Title/Abstract]))	15
#27	Search (sarcoma*[Title/Abstract] OR "Sarcoma"[Mesh])	177639
#26	Search sarcoma*[Title/Abstract]	99326
#25	Search "Sarcoma"[Mesh]	136886
#8	Search (((("larotrectin b" [Supplementary Concept]) OR larotrectinib*[Title/Abstract] OR Vitrakvi[Title/Abstract] OR LOXO-101[Title/Abstract] OR ARRY-470[Title/Abstract]))	113
#7	Search N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo(1,5-a)pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide[Title/Abstract]	0
#6	Search ARRY-470[Title/Abstract]	1
#5	Search LOXO-101[Title/Abstract]	14
#4	Search Vitrakvi[Title/Abstract]	6
#3	Search larotrectinib*[Title/Abstract]	95
#2	Search "larotrectinib" [Supplementary Concept]	39

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 16.04.2020 r.)

L.p.	Searches	Results
1	exp larotrectinib/	273
2	Larotrectinib.ab,kw,ti.	172
3	Vitrakvi.ab,kw,ti.	4
4	LOXO-101.ab,kw,ti.	52
5	ARRY-470.ab,kw,ti.	2
6	"N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo(1,5-a)pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide".ab,kw,ti.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	327
8	exp soft tissue sarcoma/	26566
9	sarcoma.ab,kw,ti.	67437
10	soft.ab,kw,ti.	207806
11	tissue.ab,kw,ti.	1452898
12	9 and 10 and 11	15871
13	8 or 12	32107
14	7 and 13	36

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2020 r.)

L.p.	Searches	Results
1	Larotrectinib [MeSH]	2
2	Larotrectin b	2
3	Vitrakvi	0
4	LOXO-101	4
5	ARRY-470	0
6	"N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo(1,5-a)pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide".ab,kw,ti.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	5