



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lorviqua (lorlatinib)
we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny
z obecną mutacją genu ALK (ICD-10: C47.9), grupa
bardzo wysokiego ryzyka, druga wznowa choroby

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.412.7.2021

Data ukończenia: 17.02.2021 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 „nie dotyczy” zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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 (Pfizer Europe MA EEIG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pfizer Europe MA EEIG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Europe MA EEIG

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., 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 wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase)
alloSCT	allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
autoSCT/ASCT	autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. autologous stem cell transplant)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
BSO	butioninosufoksymina
BuMeI	schemat chemioterapii busulfan melfalan
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COJEC	Chemioterapia cyklofosfamidem, winkrystyną, cisplatyną, etopozydem, karboplatyną
CR	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
CTH	chemioterapia
DLT	toksyczność limitująca dawkę (ang. dose limiting toxicity)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
IL-2	Interleukina 2
ILD	śródmiąższowa choroba płuc
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MIBG	scyntygrafia z użyciem meta-jodo [131I] benzyloguanidyny
MR	odpowiedź mniejsza (ang. minor response)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBL	neuroblastoma (nerwiak zarodkowy współczulny)
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
p. c.	powierzchnia ciała
PD	progresja choroby
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	instrument dzielenia ryzyka
RTH	radioterapia
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)

SIOP/PODC	Pediatric Oncology in Developing Countries Committee of the International Society of Pediatric Oncology
TVD	schemat chemioterapii topotekan, winkrystyna, doksorubicyna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitor)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	13
3.1. Przegląd Agencji	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	16
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	17
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	18
6. Konkurencyjność cenowa	21
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	22
8. Piśmiennictwo	23
9. Załączniki.....	24
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	24

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25.01.2021 r. znak PLD.4530.3875.2020.1.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Lorviqua (lorlatinib) tabletki powlekane à 25 mg

we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka, druga wznowa choroby, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Pismem z dnia 15.02.2021 r. znak PLD.4530.3875.2020.3.AK otrzymano korektę zlecenia MZ w zakresie wnioskowanej ilości opakowań, mocy oraz sposobu dawkowania leku Lorviqua.

W załączniku do zlecenia MZ doprecyzowano, iż wniosek dotyczy ponad 10-letniego chorego, leczonego od grudnia 2011 r. z powodu zwojaka zarodkowego współczulnego (wstępnie rozpoznany rozległy guz jamy brzusznej wychodzący z prawego nadnercza, penetrujący do tylnego śródpiersia), z mutacją genu ALK i obecną amplifikacją genu N-MYC. Leczenie pierwszego rzutu choroby zakończono w październiku 2013 r. We wrześniu 2015 r. u pacjenta stwierdzono pierwszą wznowę choroby, której leczenie zakończono w maju 2016 r. uzyskując stan remisji choroby. We wrześniu 2020 r. stwierdzono drugą wznowę choroby - guz w klatce piersiowej. W badaniu histopatologicznym wskazano fragmenty płuca z naciekiem słabo zróżnicowanej postaci neuroblastoma. Pacjent jest zaliczany do grupy bardzo wysokiego ryzyka.

Chory był dotychczas leczony wieloma liniami chemioterapii, wykonano u niego również zabiegi usunięcia guza, radioterapię oraz autologiczne transplantacje komórek macierzystych. Pacjent przeszedł również immunoterapię przeciwciałami anti-GD2 i 9 cykli leczenia kwasem 13-cis retinowym. W terapii pierwszej wznowy, oprócz chemioterapii ratunkowej, wykorzystano również wysokodawkowaną terapię 1311-MIBG wspomaganą auto-HSCT. Po rozpoznaniu drugiej wznowy zastosowano m.in. chemioterapię indukcyjną, uzyskując poprawę stanu pacjenta oraz częściową remisję zmian w płucu. Niemniej, ze względu na drugą wznowę choroby oraz obecność wielu szczególnie niekorzystnych zmian genetycznych guza, w tym patogennej mutacji ALK, od listopada 2020 r. rozpoczęto leczenie inhibitorem kinazy ALK trzeciej generacji, lorlatinibem. Lek został sfinansowany ze środków charytatywnych na okres 1 miesiąca. Na zastosowanie leku uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej.

Niniejszy produkt leczniczy nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Neuroblastoma jest złośliwym nowotworem, który rozwija się z listewki nerwowej. Objawia się guzem lub masami guzowatymi w obrębie jamy brzusznej albo wokół rdzenia kręgowego, klatki piersiowej, szyi lub miednicy. Nowotwór może rozwijać się wszędzie tam, gdzie znajdują się embrionalne komórki części współczulnej układu autonomicznego. Objawy neuroblastomy różnią się ze względu na lokalizację guza.

Jest to jeden z najczęstszych guzów litych występujących pozaczaszkowo u dzieci i stanowi 5-7% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego. Dotyczy przede wszystkim małych dzieci, średni wiek, w którym stawiane jest rozpoznanie wynosi 2 lata, 25% rozpoznań stwierdzane jest u dzieci poniżej 1. roku życia. Rocznie stwierdza się 6-11 zachorowań na 1 mln dzieci w wieku 0-15 lat, 50% guzów występuje przed 2 r.ż., a 90% przed 5 r.ż. W Polsce rozpoznaje się rocznie około 60-70 nowych zachorowań.

Amplifikacja onkogenu N-Myc stanowi najsilniejszy marker złej prognozy. Za niekorzystne rokowniczo uważa się również: zaawansowane stadium choroby, wiek powyżej 2 roku życia, lokalizacja guza w obrębie jamy brzusznej a także podwyższone stężenie we krwi ferrytyny, dehydrogenazy mleczanowej, neurospecyficznej enolazy.

Dzięki wdrożeniu odpowiedniego leczenia, wskaźnik 5-letniego przeżycia u dzieci poniżej 1. roku życia wynosi ok. 90%, a u dzieci powyżej 1. roku życia ok. 65%.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia ani z użytecznością stanu zdrowia po rozpoczęciu terapii loratynibem u pacjentów z analizowanej populacji.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano abstrakty i prezentację konferencyjną (Goldsmith 2020, Goldsmith 2020a, Goldsmith 2020b) opisujące wyniki badania NANT, próby I-fazy, w której oceniano m.in. bezpieczeństwo, parametry farmakokinetyczne i aktywność przeciwnowotworową lorlatinibu u dzieci, młodzieży i pacjentów dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym z obecną mutacją genu ALK.

Ze względu na fakt, iż przedmiotowe zlecenie dotyczy pacjenta pediatrycznego, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki raportowane dla podgrupy pacjentów w wieku ≤ 18 r.ż. i pow. ciała $< 1,73$ m² (grupa A1).

Ocena skuteczności

Mediana otrzymanych cykli leczenia w grupie A1 wyniosła 2 (zakres 1-23).

Odpowiedź całkowitą (ang. complete response), odpowiedź częściową (ang. partial response, PR), odpowiedź mniejszą (ang. minor response, MR), stabilizację choroby (ang. stable disease, SD) obserwowano odpowiednio u 1/21 (5%), 1/21 (5%), 3/21 (14%) i 5/21 (22%) pacjentów (CR/PR/MR = 24%). Progresa choroby wystąpiła u 10/21 pacjentów z grupy A1 (52%).

Ocena bezpieczeństwa

Nie obserwowano toksyczności limitującej stosowaną dawkę (DLT) oraz neurotoksyczności w podgrupie 3 pacjentów pediatrycznych leczonych dawką 45-75 mg/m². Brak DLT raportowano u 5 z 10 pacjentów, którzy ukończyli dwa cykle leczenia dawką 95 mg/m². Wystąpienie biegunki 3 stopnia odnotowano u 1 z 3 pacjentów leczonych dawką 115 mg/m².

Najczęściej raportowane zdarzenia neurokognitywne w grupie A1 to: niepokój (3/21, 14%), zaburzenia poznawcze 2/21, 10%), zaburzenia koncentracji 2/21, 10%), zaburzenia pamięci 2/21, 10%), depresja (2/21, 10%), pobudzenie (2/21, 10%).

Dane dotyczące najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem przedstawiono ogółem dla wszystkich pacjentów analizowanych badaniu (N=32, pacjenci ≤ 18 r.ż. i pow. ciała $< 1,73$ m², grupa A1 oraz pacjenci > 18 r.ż. lub pow. ciała $\geq 1,73$ m², grupa A2). Najczęściej raportowano: hipertriglicydemię (29/32 (91%), stopień 1-3), przyrost masy ciała (28/32 (88%), stopień 1-3), podwyższony poziom cholesterolu (26/32 (86%), stopień 1-3), podwyższony poziom AspAT (20/32 (63%), stopień 1-3) i ALAT (21/32 (66%), stopień 1-3). Anemia stanowiła najczęściej obserwowane zdarzenie hematologiczne (12/32 (28%), stopień 1-3).

Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Lorviqua. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

W leczeniu dzieci z neuroblastoma (NBL) wysokiego ryzyka stosuje się wielolekową chemioterapię (protokół COJEC: cyklofosfamid, winkrystyna, cisplatyna, etopozyd, karboplatyna, topotekan), zabieg chirurgiczny (próby całkowitej resekcji guza), chemioterapię skojarzoną z immunoterapią (temozolomid w skojarzeniu z irynotekaniem i dinutuksymabem), autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, radioterapię, a także leczenie lekiem 131I-MIBG (lek zawierający postać radioaktywnego jodu I 131) oraz przeprowadzenie tak zwanej terapii choroby resztkowej izotretynoiną w połączeniu tylko z przeciwciałami anti-GD2 lub również z interleukiną 2. Intensywność leczenia zależy od wieku dziecka, stopnia zaawansowania i cech biologicznych choroby.

Rekomendacje polskie i międzynarodowe (PTOK 2011, SIOP/PODC 2015) wymieniają w przypadku progresji lub wznowy choroby po przeprowadzeniu intensywnego leczenia zaawansowanej postaci NBL, chemioterapię z użyciem temodalu i irinotekanu, natomiast rekomendacje amerykańskie (NCI 2020) jako opcję w przypadku pacjentów z mutacjami ALK w nawrotowym NBL, wymieniają kryzotynib lub inny inhibitor ALK. Lorlatinib wspomniany jest jedynie przez wytyczne amerykańskie jako terapia obiecująca (na bazie wstępnych wyników badania I fazy NCT03107988), nad którą planowane są dodatkowe badania. Wg autorów wytycznych ze względu na brak standardowej terapii w nawrotowym NBL pacjenci powinni również rozważyć udział w badaniach klinicznych.

Biorąc pod uwagę informacje dotyczące dotychczasowej terapii przebytej przez pacjenta objętego zleceniem MZ oraz odnalezione rekomendacje kliniczne można uznać, iż wyczerpano wszystkie refundowane opcje terapeutyczne oraz zastosowano zdecydowaną większość terapii zalecanych w polskich i międzynarodowych wytycznych, co potwierdzają opinie ekspertów opiniujących wnioski do MZ.

Jak wynika z informacji załączonych do zlecenia MZ u wnioskowanego pacjenta nie zastosowano dotychczas leczenia kryzotynibem (inhibitorem ALK I-generacji), który jest wymieniany przez wytyczne NCI 2020 jako technologia możliwa do zastosowania w ocenianej populacji. Należy jednak zauważyć, iż z informacji dołączonych do zlecenia wynika, iż „z powodu braku skuteczności leczenia inhibitorami ALK pierwszej generacji w przypadku stwierdzonej u pacjenta odmiany mutacji ALK (...)”, kryzotynib nie stanowi technologii alternatywnej dla lorlatinibu w ocenianej sytuacji klinicznej. W zakresie zastosowania inhibitorów ALK II generacji, w rozmowie telefonicznej z lekarzem wnioskującym, uzyskano informację, iż nie posiadają one obecnie ugruntowanej pozycji w analizowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. Walentyny Balwierz, która wskazała, iż: „ze względu na drugą wznowę choroby oraz obecność wielu szczególnie niekorzystnych zmian genetycznych guza, w tym patogenicznej mutacji ALK, uzyskanie trwałej remisji u chłopca przy zastosowaniu standardowego leczenia jest mało prawdopodobne.”, za technologię alternatywną dla wnioskowanej terapii przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z pismem znak PLD.4530.3875.2020.3.AK stanowiącym korektę do zlecenia MZ, przeprowadzenie 3-mies. terapii będzie wiązać się z wykorzystaniem 3 opakowań leku po 90 tabletek á 25 mg (270 tabletek), a łączny koszt terapii wyniesie ██████████ zł netto. Oszacowany na tej podstawie koszt terapii brutto wynosi ██████████ zł, natomiast cena jednego opakowania leku Lorviqua zawierającego 90 tabletek á 25 mg to ██████████ zł.

Produkt leczniczy Lorviqua nie jest obecnie refundowany w Polsce, wobec czego nie przedstawiono kosztów leku wg Obwieszczenia MZ, natomiast w 2020 roku był on przedmiotem oceny AOTMiT w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Cena netto opakowania zawierającego 90 tabl. leku (á 25 mg) wg przedstawionego wtedy wniosku była niższa i wynosiła ██████████ zł (██████████ zł z RSS), co przy wskazanej potrzebnej liczbie opakowań daje koszt brutto 3-mies. terapii w wysokości ok. ██████████ zł (██████████ zł z RSS).

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak możliwości pozyskania danych NFZ dotyczących pacjentów pediatrycznych nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, z obecną mutacją genu ALK, u których stosowano wiele linii leczenia, przestano na przedstawieniu kosztów finansowania wnioskowanej terapii w przeliczeniu na 1 pacjenta. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono powyżej.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25.01.2021 r. znak PLD.4530.3875.2020.1.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Lorviqua (lorlatinib) tabletki powlekane à 25 mg

we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka, druga wznowa choroby, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Pismem z dnia 15.02.2021 r. znak PLD.4530.3875.2020.3.AK otrzymano korektę zlecenia MZ w zakresie wnioskowanej ilości opakowań, mocy oraz sposobu dawkowania leku Lorviqua.

W załączniku do zlecenia MZ doprecyzowano, iż wniosek dotyczy ponad 10-letniego chorego, leczonego od grudnia 2011 r. z powodu zwojaka zarodkowego współczulnego (wstępnie rozpoznany rozległy guz jamy brzusznej wychodzący z prawego nadnercza, penetrujący do tylnego śródpiersia), z mutacją genu ALK i obecną amplifikacją genu N-MYC. Leczenie pierwszego rzutu choroby zakończono w październiku 2013 r. We wrześniu 2015 r. u pacjenta stwierdzono pierwszą wznowę choroby, której leczenie zakończono w maju 2016 r. uzyskując stan remisji choroby. We wrześniu 2020 stwierdzono drugą wznowę choroby - guz w klatce piersiowej. W badaniu histopatologicznym wskazano fragmenty płuca z naciekiem słabo zróżnicowanej postaci neuroblastoma. Pacjent jest zaliczany do grupy bardzo wysokiego ryzyka.

Chory był dotychczas leczony wieloma liniami chemioterapii, wykonano u niego również zabiegi usunięcia guza, radioterapię oraz autologiczne transplantacje komórek macierzystych. Pacjent przeszedł również immunoterapię przeciwciałami anti-GD2 i 9 cykli leczenia kwasem 13-cis retinowym. W terapii pierwszej wznowy, oprócz chemioterapii ratunkowej, wykorzystano również wysokodawkowaną terapię 131I-MIBG wspomaganą auto-HSCT. Po rozpoznaniu drugiej wznowy zastosowano m.in. chemioterapię indukcyjną, uzyskując poprawę stanu pacjenta oraz częściową remisję zmian w płucu. Niemniej, ze względu na drugą wznowę choroby oraz obecność wielu szczególnie niekorzystnych zmian genetycznych guza, w tym patogennej mutacji ALK, od listopada 2020 r. rozpoczęto leczenie inhibitorem kinazy ALK trzeciej generacji, lorlatinibem. Lek został sfinansowany ze środków charytatywnych na okres 1 miesiąca. Na zastosowanie leku uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej. Aktualnie pacjent jest w dobrym stanie ogólnym, ze stabilną funkcją życiowo ważnych narządów.

W tabeli poniżej przedstawiono dotychczasowe leczenie, które zostało zastosowane u niniejszego pacjenta.

Tabela 1. Dotychczas zastosowane leczenie, u pacjenta, którego dotyczy wniosek

Rok	Rodzaj leczenia
2011-2013	<p><u>Leczenie I linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Etopozyd, karboplatyna • Chemioterapia indukcyjna: COJEC oraz 2 cykle TVD, zabieg usunięcia guza drogą laparotomii. • Chemioterapia indukcyjna II linii: 2 cykle TVD • Usunięcie guza pierwotnego • Megachemioterapia BuMel wspomaganą auto-HSCT • Radioterapia okolic guza pierwotnego <p><u>Leczenie minimalnej choroby resztkowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoterapia z zastosowaniem przeciwciał anti-GD2 (dinutuksymab beta, 5 cykli) • terapia kwasem 13-cis retinowym (9 cykli)
2015-2016	<p><u>Leczenie I wznowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Usunięcie guza zlokalizowanego w prawej nerce z częściową nefrektomią prawostronną • Chemioterapia III linii: 5 cykli irynotekan. Temozolomid • Wysokodawkowana terapia 131I-MIBG wspomaganą auto-HSCT
2020	<p><u>Leczenie II wznowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia indukcyjna wg protokołu NB-2004, cykl N5: cysplatyna, etopozyd, winkrystyna, dakarbazyna, ifosfamid, doksorubicyna, cykl N5 zmodyfikowany: karbolatyna, etopozyd • Od 09.11.2020 leczenie inh bitorem kinazy ALK trzeciej generacji: lorlatinib (dawka 75 mg/dobę)

Skróty: COJEC – 2 cykle A: winkrystyna, karboplatyna, etopozyd; 4 cykle B: winkrystyna, cysplatyna; 2 cykle C: winkrystyna, cyklofosfamid, etopozyd; TVD – topotekan, winkrystyna, doksorubicyna; BuMel – busulfan (16 dawek), melfalan

Źródło: zlecenie MZ

W dołączonej do zlecenia opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz wskazała, że: „w świetle obecnej wiedzy, leczenie pacjenta, którego dotyczy wniosek inhibitorem kinazy ALK trzeciej generacji, preparatem Lorlatinib jest jak najbardziej wskazane. W 2020 r. na konferencji ASCO grupa COG zaprezentowała wyniki badania I fazy dotyczące zastosowania lorlatinibu, u pacjentów z oporną na leczenie postacią neuroblastomy. Wśród pacjentów o mniejszej masie ciała, otrzymujących względnie niższą dawkę leku, u 24% pacjentów uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie, a stabilizację choroby u 20% innych pacjentów. Wśród dzieci o większej masie ciała, dobrą odpowiedź uzyskano w 78%, a stabilizację choroby w 18% przypadków. Wyniki tego badania były podstawą do włączenia lorlatinibu do leczenia pierwszej linii pacjentów z neuroblastoma, w którym lek będzie stosowany równolegle z chemioterapią. Zaplanowane jest wspólne badanie grupy amerykańskiej COG i europejskiej SIOPEN, w którym lorlatinib będzie stosowany przez okres 2 lat równolegle z leczeniem standardowym u wszystkich pacjentów z obecnością mutacji bądź amplifikacji ALK. U dzieci nie obserwowano istotnych toksyczności leczenia, w tym ciężkich neurotoksyczności, opisywanych u pacjentów dorosłych.”

Niniejszy produkt leczniczy nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu.

Lek Lorviqua podlegał ocenie Agencji w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji.

Przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu neuroblastoma (ICD-10: C74.1) w ramach RDTL był produkt leczniczy Mozobil (pleryksafor). Należy jednak zaznaczyć, iż produkt ten jest stosowany w celu zwiększenia mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych, gdy dotychczasowa mobilizacja tych komórek była niewystarczająca do pobrania i przeprowadzenia aluto-HSCT. Zarówno opinia Rady Przejrzystości nr 21/2019, jak i Agencji 3/2019 były pozytywne.

W ramach RDTL, we wskazaniu nerwiak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47.9) u pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem wznowy choroby, w 2018 r ocenie podlegał również lek Dinutuximab beta EUSA (dinutuximab beta), uzyskując negatywną opinię Rady Przejrzystości (opinia nr 40/2018 była) oraz pozytywną opinię Prezesa Agencji (opinia nr 5/2018).

Lek Qarziba (dinutuksymab beta) był również oceniany w 2019 roku ramach programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”. Zarówno opinia Rady Przejrzystości (nr 50/2019), jak i Prezesa Agencji (nr 48/2019) były pozytywne. Dinutuximab beta był już wykorzystany w terapii pacjenta, którego dotyczy niniejszy wniosek.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma, NBL, NB)

Neuroblastoma jest złośliwym nowotworem, który rozwija się z listewki nerwowej. Objawia się guzem lub masami guzowatymi w obrębie jamy brzusznej albo wokół rdzenia kręgowego, klatki piersiowej, szyi lub miednicy. Nowotwór może rozwijać się wszędzie tam, gdzie znajdują się embrionalne komórki części współczulnej układu autonomicznego. Objawy neuroblastomy różnią się ze względu na lokalizację guza.

Źródło: KRN, Budny 2017

Epidemiologia

Jest to jeden z najczęstszych guzów litych występujących pozaczaszkowo u dzieci i stanowi 5-7% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego. Dotyczy przede wszystkim małych dzieci, średni wiek, w którym stawiane jest rozpoznanie wynosi 2 lata, 25% rozpoznań stwierdzane jest u dzieci poniżej 1. roku życia. Rocznie stwierdza się 6-11 zachorowań na 1 mln dzieci w wieku 0-15 lat, 50% guzów występuje przed 2 r.ż., a 90% przed 5 r.ż. W Polsce rozpoznaje się rocznie około 60-70 nowych zachorowań.

Amplifikacja onkogenu N-Myc stanowi najsilniejszy marker złej prognozy. Zwielokrotnienie tego genu umiejscowionego na krótkim ramieniu chromosomu 2 łączy się z szybką progresją guza i złymi wynikami leczenia, niezależnie od stopnia zaawansowania i wieku dziecka. Amplifikację genu N-Myc stwierdza się w około 30% przypadków zaawansowanego NBL, a w NBL stopnia 1 i 2 oraz w 4S — odpowiednio w 4% i 8%.

Źródło: raport AOTMiT OT.422.01.2019, PTOK 2011

Rokowanie

Na rokowanie pacjentów z rozpoznaną NBL wpływa wiele czynników. Za niekorzystne rokowniczo uważa się:

- zaawansowane stadium choroby (w stadium IV, w którym stwierdza się obecność przerzutów odległych, istnienie możliwości ich zaniku po chirurgicznej resekcji guza);
- wiek powyżej 2 roku życia
- lokalizacja guza w obrębie jamy brzusznej
- podwyższone stężenie we krwi ferrytyny, dehydrogenazy mleczanowej, neurospecyficznej enolazy;
- nieprawidłowości genetyczne: ekspresja i amplifikacja genu N-MYC, delecja krótkiego ramienia chromosomu 1., nieprawidłowości w obrębie chromosomu 17., obecność mutacji genu ALK.

Dzięki wdrożeniu odpowiedniego leczenia, wskaźnik 5-letniego przeżycia u dzieci poniżej 1. roku życia wynosi ok. 90%, a u dzieci powyżej 1. roku życia ok. 65%.

Źródło: NCI 2020 (dostęp: 04.01.2020 r.), raport AOTMiT OT.422.01.2019

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia ani z użytecznością stanu zdrowia po rozpoczęciu terapii lorlatinibem u pacjentów z analizowanej populacji.

Zgodnie z informacją dołączoną do wniosku Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz zaznaczyła, iż: „ze względu na drugą wznowę choroby u przedstawionego chłopca, który otrzymał dotychczas wszystkie dostępne standardowo metody terapeutyczne, a u którego występuje mutacja patogenna ALK, będąca zarówno niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, jak i mutacją aktywującą w NBL, zastosowanie Lorlatinibu w skojarzeniu ze standardowym leczeniem stanowi jedyną szansę na osiągnięcie remisji choroby i trwałe wyleczenie”.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Lorviqua]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka, opakowanie	Lorviqua (lorlatinib), tabletki powlekane, 25 mg, 90 tabl., kod EAN: 05415062348147
Wnioskowane wskazanie	Nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka, druga wznowa choroby
Wskazania zarejestrowane*	Produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK), u których doszło do progresji choroby: <ul style="list-style-type: none"> • po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK (TKI, ang. tyrosine kinase inhibitor); lub • po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lorlatinib jest selektywnym, kompetencyjnym względem ATP inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK i inhibitorem kinazy tyrozynowej onkogenu ROS1 (c-ros onkogenu 1). W badaniach nieklinicznych lorlatinib wykazywał inhibicję aktywności katalitycznej produktu niezmienionego molekularnie genu ALK i klinicznie istotnych kinaz będących produktami zmienionego molekularnie genu ALK w testach wykorzystujących rekombinowane enzymy i hodowle komórkowe. Lorlatinib wykazywał znaczną aktywność przeciwnowotworową u myszy po ksenogenicznych transformacjach guzów nowotworowych wykazujących ekspresję fuzji EML4 z ALK w wariantcie 1 (v1), w tym mutacje ALK: L1196M, G1269A, G1202R i I1171T. Dwie z tych mutacji w genie ALK, G1202R i I1171T, powodują oporność na alektynib, brygatynib, cerytynib i kryzotynib. Lorlatinib wykazywał również zdolność przenikania przez barierę krew–mózg. Lorlatinib wykazywał aktywność u myszy z ortotopowymi wszczepami nowotworowymi w mózgu z EML4-ALK lub EML4-ALK.
Wnioskowane dawkowanie	95 mg / m ² p. c. (75 mg/dobę)
Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

*Produkt leczniczy Lorviqua został dopuszczony do obrotu warunkowo. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści z jego stosowania.

Źródła: ChPL Lorviqua (dostęp 8.02.2021 r.), Zlecenie MZ

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia pacjenta pediatrycznego z nerwiakiem zarodkowym współczulnym z obecną mutacją genu ALK (ICD-10: C47.9), tym samym wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie pozarejestacyjne (wskazanie off-label).

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lorlatinibu, u pacjentów z neuroblastomą (nerwiak zarodkowy współczulny) oraz obecną mutacją genu ALK z grupy bardzo wysokiego ryzyka, po drugiej wznowie choroby wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 5.02.2021 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci pediatryczni z nerwiakiem zarodkowym współczulnym oraz obecną mutacją genu ALK z grupy bardzo wysokiego ryzyka, po drugiej wznowie choroby	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	lorlatinib	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w postaci abstraktu lub listu publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano abstrakty i prezentację konferencyjną (Goldsmith 2020, Goldsmith 2020a, Goldsmith 2020b) opisujące wyniki badania NANT, próby I-fazy, w której oceniano m.in. bezpieczeństwo, parametry farmakokinetyczne i aktywność przeciwnowotworową lorlatinibu u dzieci, młodzieży i pacjentów dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym z obecną mutacją genu ALK.

Analizę wyników uzyskanych w badaniu przeprowadzono w dwóch w podgrupach: pacjenci ≤ 18 r.ż. i pow. ciała $< 1,73$ m² (grupa A1) oraz pacjenci > 18 r.ż. lub pow. ciała $\geq 1,73$ m² (grupa A2). Ze względu na fakt, iż przedmiotowe zlecenie dotyczy pacjenta wieku 10 lat, w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki raportowane dla podgrupy A1.

Szczegółową charakterystykę badania NANT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Charakterystyka badania NANT włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>NANT</p> <p>Abstrakty konferencyjne: Goldsmith 2020, Goldsmith 2020a,</p> <p>Prezentacja konferencyjna: Goldsmith 2020b</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium*</p> <p>Autorzy wykazali potencjalne źródła konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: prospektywne wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne, I fazy</p> <p>Cel: ocena bezpieczeństwa, dobór dawki do badania II fazy, ocena parametrów farmakokinetycznych oraz aktywności przeciwnowotworowej u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym z obecnością mutacji ALK</p> <p>Interwencja: lorlatinib raz na dobę w 28 dniowych cyklach. Ocenie poddano następujące schematy dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ≤ 18 r.ż. i pow. ciała $< 1,73 \text{ m}^2$: 45, 60, 75, 95, 115 $\text{mg/m}^2/\text{dobę}$; pacjenci > 18 r.ż. lub pow. ciała $\geq 1,73 \text{ m}^2$: 100, 150 $\text{mg}/\text{dobę}$ <p>Okres włączania pacjentów do badania: od 09.2017 r. do stycznia 2019 r. (Goldsmith 2020), od 09.2017 r. do grudnia 2019 r. (Goldsmith 2020a), od 09.2017 r. do 03.2020 r. (Goldsmith 2020b)</p> <p>Ocena wyników leczenia: po 1, 2, 4, 6 cyklu leczenia, następnie co 4 kolejne cykle</p> <p>Mediana otrzymanych cykli leczenia:</p> <p>Grupa A1: 2 (zakres 1-23)</p> <p>Grupa A2: 10,5 (2-31)</p>	<p>Główne kryteria włączenia*:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z diagnozowanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; wiek powyżej 12 mies.; potwierdzona obecność mutacji genu ALK lub amplifikacja genu ALK; choroba nawracająca/postępująca w dowolnym momencie przed włączeniem do badania lub oporna leczenie lub przewlekła; pacjenci z grupy wysokiego ryzyka wg kryteriów COG; uprzednie leczenie inh bitorami ALK było dozwolone; dozwolone było włączanie chorych ze zmianami w OUN; status sprawności wg skali Karnofsky (≥ 16 lat) lub wg Lansky (< 16 lat) ≥ 50. <p>Główne kryteria wykluczenia*:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie lorlatinibu w ramach uprzednich terapii; ciąża i karmienie piersią; pacjenci, którzy w opinii badacza mogą nie być w stanie spełnić wymagań dotyczących monitorowania bezpieczeństwa; choroby któregośkolwiek z głównych narządów, które mogłyby wpłynąć na możliwość przeprowadzenia badania; pacjenci po przebytym allo-HSCT; <p>Liczba pacjentów: 32 (ogółem)</p> <p>Grupa A1 (pacjenci ≤ 18 r.ż. i pow. ciała $< 1,73 \text{ m}^2$): 21</p> <p>Grupa A2 (pacjenci > 18 r.ż. lub pow. ciała $\geq 1,73 \text{ m}^2$): 11</p> <p>Wiek (mediana):</p> <p>Grupa A1: 6,4 roku (2-17)</p> <p>Grupa A2: 22,4 lat (15-50)</p> <p>Upierdnie leczenie inhibitorami ALK: 14/32 (44%)</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> toksyczność limitująca dawkę (DLT, ang. dose limiting toxicity), występowanie zdarzeń neurokognitywnych <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo; parametry farmakokinetyczne; ocena odpowiedzi na leczenie

*dane na podstawie danych raportowanych na stronie clinicaltrials.gov

Skróty: ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase); alloHSCT – autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. autologous stem cell transplant); DLT – toksyczność limitująca dawkę (ang. dose limiting toxicity); OUN – ośrodkowy układ nerwowy

Ograniczenia badań i analizy

- badanie odnalezione w ramach przeglądu stanowi badanie I-fazy. Nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji dotyczących długoterminowej oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lorlatinibu w ocenianej populacji;
- wyniki badania NANT dostępne są jedynie w formie abstraktów i prezentacji konferencyjnej.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

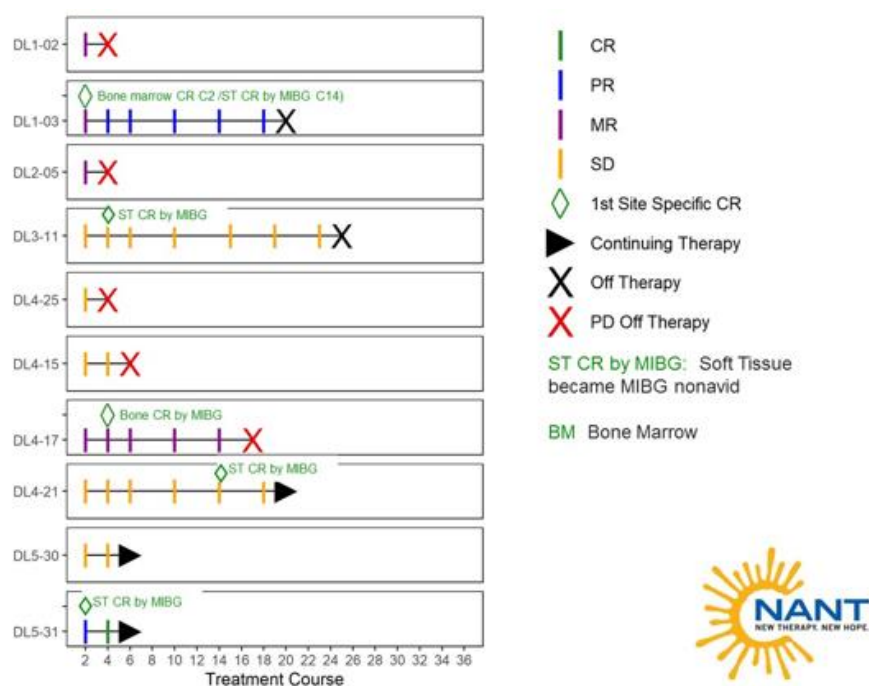
Wyniki badania NANT raportowano w dwóch abstraktach oraz prezentacji konferencyjnej. Ze względu na fakt, iż zidentyfikowano niewielkie rozbieżności między danymi raportowanymi w powyższych doniesieniach, poniżej przedstawiono wyniki dotyczące pacjentów pediatrycznych przedstawione w prezentacji Goldsmith 2020b, która obejmuje najdłuższy okres rekrutacji pacjentów (od 09.2017 r. do 03.2020) oraz zawiera najbardziej szczegółowe dane.

Ocena skuteczności

Mediana otrzymanych cykli leczenia w grupie A1 (pacjenci ≤ 18 r.ż. i pow. ciała $< 1,73$ m²) wyniosła 2 (zakres 1-23). Ocena odpowiedzi na leczenie była możliwa u 18/21 pacjentów.

Odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR), odpowiedź częściową (ang. partial response, PR), odpowiedź mniejszą (ang. minor response, MR), stabilizację choroby (ang. stable disease, SD) obserwowano odpowiednio u 1/21 (5%), 1/21 (5%), 3/21 (14%) i 5/21 (22%) pacjentów (CR/PR/MR = 24%). Progresja choroby wystąpiła u 10/21 pacjentów z grupy A1 (52%).

Wystąpienie odpowiedzi na leczenie raportowano na wszystkich analizowanych poziomach dawkowania, we wszystkich typach mutacji ALK zidentyfikowanych u badanych pacjentów, a także w subpopulacji pacjentów przednio leczonych inhibitorami ALK.



Rysunek 1. Szczegółowe wyniki obserwowane w podgrupie pacjentów A1 (pacjenci ≤ 18 r.ż. i pow. ciała $< 1,73$ m²) w ramach badania NANT (skrót: MIBG - scyntygrafia z użyciem meta-jodo[131]benzyloguanidyny; CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; MR – odpowiedź mniejsza; PD – progresja choroby)

Ocena bezpieczeństwa

Nie obserwowano toksyczności limitującej stosowaną dawkę (DLT) oraz neurotoksyczności w podgrupie 3 pacjentów pediatrycznych leczonych dawką 45-75 mg/m². Brak DLT raportowano u 5 z 10 pacjentów, którzy ukończyli dwa cykle leczenia dawką 95 mg/m². Wystąpienie biegunki 3 stopnia odnotowano u 1/3 pacjentów leczonych dawką 115 mg/m².

Dane dotyczące najczęściej raportowanych działań niepożądanych związane z zastosowanym leczeniem przedstawiono ogółem dla wszystkich pacjentów analizowanych badaniu (N=32, grupa A1 + A2). Najczęściej raportowano: hipertriglicydemię (29/32 (91%), stopień 1-3), przyrost masy ciała (28/32 (88%), stopień 1-3), podwyższony poziom cholesterolu (26/32 (86%), stopień 1-3), podwyższony poziom AspAT (20/32 (63%), stopień 1-3) i ALAT (21/32 (66%), stopień 1-3). Anemia stanowiła najczęściej obserwowane zdarzenie hematologiczne (12/32 (28%), stopień 1-3).

Najczęściej raportowane zdarzenia neurokognitywne w grupie A1 to: niepokój (3/21, 14%), zaburzenia poznawcze 2/21, 10%), zaburzenia koncentracji 2/21, 10%), zaburzenia pamięci 2/21, 10%), depresja (2/21, 10%), pobudzenie (2/21, 10%).

Wnioski autorów: Wykorzystanie lorlatinibu w terapii pacjentów z nerwiakiem zarodkowym z obecnością mutacji genu ALK wiąże się możliwą do opanowania toksycznością oraz wystąpieniem aktywności przeciwnowotworowej. Uzyskane wyniki potwierdzają zasadność prowadzenia dalszych badań w zakresie zastosowania lorlatinibu w terapii pierwszej linii u pacjentów z neuroblastoma wysokiego ryzyka.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: hipercholesterolemia (84,4%), hipertriglicerydemia (67,1%), obrzęki (54,6%), neuropatia obwodowa (47,8%), zaburzenia funkcji poznawczych (28,8%), zmęczenie (28,1%), zwiększenie masy ciała (26,4%), ból stawów (24,7%), objawy zaburzeń nastroju (22,7%) oraz biegunka (22,7%). Konieczność zmniejszenia dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiła u 23,4% pacjentów otrzymujących lorlatinib.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były obrzęki i neuropatia obwodowa. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 3,1% pacjentów przyjmujących lorlatinib. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia były objawy zaburzeń funkcji poznawczych.

U pacjentów leczonych lorlatinibem dochodziło do ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych z estrony układu oddechowego, wskazujących na ILD i (lub) zapalenie płuc. Każdy pacjent zgłaszający zaostrzenie objawów ze strony układu oddechowego sugerujących ILD i (lub) zapalenie płuc (np. duszność, kaszel i gorączkę) powinien być niezwłocznie przebadany pod kątem wystąpienia tych chorób. W zależności od nasilenia objawów leczenie lorlatinibem należy wstrzymać i (lub) zakończyć.

Informacja na podstawie załącznika do zlecenia MZ

W ramach załącznika do zlecenia MZ, lekarz składający wniosek o finansowanie leku Lorviqua dodatkowo wskazał, iż: *Lorlatinib w skojarzeniu z chemioterapią według protokołu GPOH jest stosowany u dzieci z neuroblastoma w Klinice Onkologii Dziecięcej w Berlinie. Według informacji uzyskanej od [REDACTED], nie obserwuje się istotnych toksyczności tego sposobu leczenia.*

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Lorviqua. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz zaopiniowała wniosek pozytywnie wskazując, iż u pacjenta objętego zleceniem: „(...) zastosowanie *lorlatinibu* w skojarzeniu ze standardowym leczeniem stanowi jedyną szansę na osiągnięcie remisji choroby i trwałe wyleczenie.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 9.02.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), <https://pto.med.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
- Inne:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>
 - National Institute for Health and Care Excellence, (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
 - National Cancer Institute, (NCI, <https://www.cancer.gov/>);
 - Society of Pediatric Oncology (SIOP; <https://siop-online.org/>)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty wytycznych: polskie PTOK 2011, międzynarodowe SIOP/PODC 2015, a także amerykańskie NCI 2020.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2011 (Polska)</p>	<p>Sposób postępowania terapeutycznego u dzieci z NBL zależy od wieku dziecka, stopnia zaawansowania i cech biologicznych choroby. Do grupy NBL o wysokim stopniu ryzyka kwalifikuje się dzieci powyżej 1. roku życia w chwili rozpoznania, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozsiały proces chorobowy (stopień 4. według INSS, 40–50% wszystkich pacjentów); lub • stopień 2. lub 3. według INSS z amplifikacją genu N-Myc (ok. 3% wszystkich NBL). <p>Zalecane leczenie dzieci z NBL w grupie wysokiego ryzyka polega na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • krótko trwającej CTH indukcyjnej o dużej intensywności dawki w krótkim czasie, • pobraniu macierzystych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej (PBSC, peripheral blood stem cell), • próbie całkowitej resekcji guza pierwotnego, • terapii mieloablacyjnej z następowym przetoczeniem komórek krwiotwórczych, • a następnie RTH miejsca, w którym był umiejscowiony guz pierwotny, • po czym przeprowadzeniu tak zwanej terapii choroby resztkowej izotretynołą w połączeniu tylko z przeciwciałami anti-GD2 lub również z interleukiną 2 (IL-2). <p>W przypadku wznowy po radykalnym usunięciu chirurgicznym guza pierwotnie zlokalizowanego pacjenci mogą być skutecznie leczeni CTH. W terapii nawrotów NBL u dzieci ze wstępnie zlokalizowanym nieoperacyjnym guzem leczonych CTH z RTH lub bez RTH zaleca się bardziej intensywne programy terapeutyczne, z użyciem innych leków niż wstępnie podawane. W przypadku progresji lub wznowy choroby po przeprowadzeniu intensywnego leczenia zaawansowanej postaci NBL rekomenduje się CTH z użyciem temodalu i irinotekanu.</p> <p>Lekiem przechodzącym obecnie badania drugiej fazy jest inhibitor topoisomazy I, topotekan. Lek ten ocenia się zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami (cyklofosfamid i etopozyd, winkrystyna i doksorubicyna). Inne leki poddawane ocenie to: paklitaksel, irynotekan, rebekkamycyna. W terapii paliatywnej stosuje się doustnie etopozyd, melfalan, irynotekan i temodal. Ostatnie badania obejmują eskalację dawek melfalanu z butioninosufoksyminą (BSO), wysoce specyficznym inhibitorem syntetazy glutationu.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Poziomy jakości dowodów i siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p>NCI PDQ 2021 (USA)</p>	<p>Zalecane opcje leczenia NBL wysokiego ryzyka obejmują: schematy chemioterapii, leczenie chirurgiczne, leczenia mieloablacyjne i przeszczepienie komórek macierzystych (SCT), radioterapię, dinutuksymab z IL-2 oraz izotretynoinę.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Wg autorów wytycznych obecnie nie ma standardowego leczenia nawracającego NBL u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Zalecane opcje to:</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia składająca się z topotekanu w skojarzeniu z cyklofosfamidem/etopozydem [1A] lub temozolomid z irynotekaniem [2A]; chemioterapia w skojarzeniu z terapią przeciwciałem monoklonalnym (dinutuksymab) [3D]; 131I-MIBG (lek zawierający postać radioaktywnego jodu I 131) w monoterapii, w skojarzeniu z inną terapią lub z następującym po nim przeszczepem komórek macierzystych [3A]; w przypadku pacjentów z mutacjami ALK – kryzotyln b lub inny inhibitor ALK.; <p>Ze względu na brak standardowej terapii w nawrotowym NBL pacjenci powinni również rozważyć udział w badaniach klinicznych.</p> <p>Wytyczne wymieniają również terapie nad którymi wciąż prowadzone są badania w nawracającym NBL:</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia w skojarzeniu z terapią celowaną (dinutuksymab z/bez eflornityną); terapia celowana pembrolizumabem lub lorlatinibem; immunoterapia (CAR-T); 131I-MIBG w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem przeciwnowotworowym. <p><u>Siła dowodów:</u> <i>Kategoria 1A – rekomendacja opiera się na dowodach z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych z przeżyciem całkowitym jako punktem końcowym;</i> <i>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach z nierandomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych z przeżyciem całkowitym jako punktem końcowym;</i> <i>Kategoria 3A – rekomendacja opiera się na dowodach serii przypadków z przeżyciem całkowitym jako punktem końcowym;</i> <i>Kategoria 3D – rekomendacja opiera się na dowodach serii przypadków z odsetkiem odpowiedzi guza jako punktem końcowym.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
<p>SIOP/PODC 2015 (międzynarodowe)</p> <p>International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Pediatric Oncology in Developing Countries (PODC)</p>	<p>Leczenie nerwiaka zarodkowego (neuroblastomy) u pacjentów z wysokim ryzykiem</p> <p>Pomimo postępów w leczeniu dzieci z nerwiakiem zarodkowym, pacjenci z chorobą wysokiego ryzyka nadal stanowią największe wyzwanie. Włączenie trzech różnych faz leczenia poprawiło wyniki neuroblastomy wysokiego ryzyka: intensywne leczenie indukcyjne, mieloablacyjna chemioterapia z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT) oraz leczenie minimalnej choroby resztkowej. Celem terapii indukcyjnej jest osiągnięcie maksymalnego zmniejszenia obciążenia nowotworem w czasie, który zminimalizuje ryzyko rozwoju oporności i umożliwi postęp kliniczny. Następnie, potencjalnie oporny nowotwór resztkowy jest leczony za pomocą wysokodawkowej terapii mieloablacyjnej, a następnie ASCT, który znacząco poprawia EFS. Ze względu na wysoki wskaźnik nawrotów u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym, często konieczne jest zastosowanie leczenia przy użyciu izotretynoiny i przeciwciał monoklonalnych anti-GD2. Z powodu wysokiego kosztu izotretynoiny i brak dostępu do monoklonalnego przeciwciała anti-GD2, skuteczne leczenie minimalnej choroby resztkowej w niektórych krajach o niskich i średnich dochodach bywa utrudnione.</p> <p>Opcje w leczeniu nawrotowego/progresywnego nerwiaka zarodkowego współczulnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> cyklofosamid z topotekaniem lub irinotekaniem w skojarzeniu z temozolomidem; I-MIBG (Jodobenzylguanidyna) w przypadku nawrotowej choroby; trudno dostępna w krajach słabo rozwiniętych; radioterapia przy zastosowaniu wiązki zewnętrznej – do kontroli objawowych miejsc chorobowych; terapia metronomiczna (jako terapia paliatywna) w sytuacji braku dostępu do kamptotecyny lub temozolomidu; <p>Lokalne przerzuty w przypadku nerwiaka zarodkowego niskiego oraz średniego ryzyka mogą być leczone dodatkowym zabiegiem operacyjnym, radioterapią i chemioterapią.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Poziomy jakości dowodów i siła rekomendacji:</u> brak informacji</p>

Skróty: NBL – neuroblastoma, nerwiak zarodkowy, ASCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation), EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, SCT - przeszczepienie komórek macierzystych, BSO – butioninosufoksymina, IL-2 - interleukina 2, CTH – chemioterapia, RTH - radioterapia

Opis odnalezionych wytycznych

Z informacji zawartych w odnalezionych wytycznych klinicznych wynika, że obecnie w przypadku pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym (NBL) nie ma jednego ustalonego schematu postępowania.

W leczeniu dzieci z NBL wysokiego ryzyka stosuje się wielolekową chemioterapię (protokół COJEC: cyklofosfamid, winkrystyna, cisplatyna, etopozyd, karboplatyna, topotekan), zabieg chirurgiczny (próby całkowitej resekcji guza), chemioterapię skojarzoną z immunoterapią (temozolomid w skojarzeniu z irinotekaniem i dinutuksymabem), autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, radioterapię, a także leczenie lekiem 131I-MIBG (lek zawierający postać radioaktywnego jodu I 131) oraz przeprowadzenie tak zwanej terapii choroby resztkowej izotretynoiną w połączeniu tylko z przeciwciałami anti-GD2 lub również z interleukiną 2. Intensywność leczenia zależy od wieku dziecka, stopnia zaawansowania i cech biologicznych choroby.

Rekomendacje polskie i międzynarodowe (PTOK 2011, SIOP/PODC 2015) wymieniają w przypadku progresji lub wznowy choroby po przeprowadzeniu intensywnego leczenia zaawansowanej postaci NBL, chemioterapię z użyciem temodalu i irinotekanu, natomiast rekomendacje amerykańskie (NCI 2020) jako opcję w przypadku pacjentów z mutacjami ALK w nawrotowym NBL, wymieniają kryzotynib lub inny inhibitor ALK. Lorlatinib wspomniany jest jedynie przez wytyczne amerykańskie jako terapia obiecująca (na bazie wstępnych wyników badania I fazy NCT03107988), nad którą planowane są dodatkowe badania. Warto jednak zaznaczyć, iż wytyczne PTOK 2011 i SIOP/PODC 2015 zostały opublikowane przed datą pierwszej rejestracji inhibitorów trzeciej generacji, w tym lorlatinibu.

Wg autorów wytycznych ze względu na brak standardowej terapii w nawrotowym NBL pacjenci powinni również rozważyć udział w badaniach klinicznych.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ wnioskowane wskazanie dotyczy ponad 10-letniego pacjenta leczonego od 2011 r. z powodu nerwiaka zarodkowego współczulnego różnymi schematami chemioterapii, radioterapią, immunoterapią z zastosowaniem przeciwciał anti-GD2 czy kwasem 13-cis retinowym. Pacjent przeszedł również zabieg auto-HSCT, leczenie minimalnej choroby resztkowej oraz terapię wysokimi dawkami radioaktywnego jodu 131I-MIBG.

Pacjent jest zaliczany do grupy wysokiego ryzyka ze względu na współwystępujące niekorzystne zmiany genetyczne, m. in. mutacje genu ALK i N-MYC. We wniosku podano również informację, że w listopadzie 2020 r. chłopiec rozpoczął leczenie inhibitorem 3 generacji – lorlatinibem. Lek został zakupiony ze środków charytatywnych na okres 1 miesiąca.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Biorąc pod uwagę powyższe można uznać, iż wyczerpano wszystkie refundowane opcje terapeutyczne oraz zastosowano zdecydowaną większość terapii zalecanych w polskich i międzynarodowych wytycznych, co potwierdzają opinie ekspertów opiniujących wniosek do MZ.

Jak wynika z informacji załączonych do zlecenia MZ u wnioskowanego pacjenta nie zastosowano dotychczas leczenia kryzotynibem (inhibitorem ALK I-generacji), który jest wymieniany przez wytyczne NCI 2020 jako technologia możliwa do zastosowania w ocenianej populacji. Należy jednak zauważyć, iż z informacji dołączonych do zlecenia wynika, iż „z powodu braku skuteczności leczenia inhibitorami ALK pierwszej generacji w przypadku stwierdzonej u pacjenta odmiany mutacji ALK (...)”, kryzotynib nie stanowi technologii alternatywnej dla lorlatinibu w ocenianej sytuacji klinicznej. Dodatkowo, jak podano w załączniku do zlecenia MZ: „skuteczność inhibitorów ALK I generacji, zarówno in vitro, jak i w modelach zwierzęcych oraz we wczesnych fazach badań klinicznych jest niższa niż inhibitorów 3 generacji”. W zakresie zastosowania inhibitorów ALK II generacji, w rozmowie telefonicznej z lekarzem wnioskującym, [REDAKTOWANE], uzyskano informację, iż nie posiadają one obecnie ugruntowanej pozycji w analizowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. Walentyny Balwierz, która wskazała, iż: „ze względu na drugą wznowę choroby oraz obecność wielu szczególnie niekorzystnych zmian genetycznych guza, w tym patogennej mutacji ALK, uzyskanie trwałej remisji u chłopca przy zastosowaniu standardowego leczenia jest mało prawdopodobne.”, za technologię alternatywną dla wnioskowanej terapii przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

6. Konkurencyjność cenowa

Koszt stosowania leku Lorviqua (lorlatinib) podano na podstawie danych załączonych do zlecenia MZ. W ocenianym wskazaniu nie zidentyfikowano aktywnej technologii alternatywnej dla leku lorlatinib. W zleceniu MZ podano wartość netto terapii, czyli koszt z uwzględnieniem marży hurtowej, na podstawie którego analitycy Agencji oszacowali cenę brutto za opakowanie jednostkowe oraz koszt brutto terapii.

Zgodnie z pismem znak PLD.4530.3875.2020.3.AK stanowiącym korektę do zlecenia MZ, przeprowadzenie 3-mies. terapii będzie wiązać się z wykorzystaniem 3 opakowań leku po 90 tabletek á 25 mg (270 tabletek), a łączny koszt terapii wyniesie ██████████ zł netto. Oszacowany na tej podstawie koszt terapii brutto wynosi ██████████ zł, natomiast cena jednego opakowania leku Lorviqua zawierającego 90 tabletek á 25 mg to ██████████ zł.

Produkt leczniczy Lorviqua nie jest obecnie refundowany w Polsce, wobec czego nie przedstawiono kosztów leku wg Obwieszczenia MZ, natomiast w 2020 roku był on przedmiotem oceny AOTMiT w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Cena netto opakowania zawierającego 90 tabl. leku (á 25 mg) wg przedstawionego wtedy wniosku była niższa i wynosiła ██████████ zł (█████████ zł z RSS), co przy wskazanej potrzebnej liczbie opakowań daje koszt brutto 3-mies. terapii w wysokości ok. ██████████ zł (█████████ zł z RSS).

W poniższej tabeli przedstawiono ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Lorviqua (lorlatinib), tabl. powlekane 25 mg

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe Lorviqua, tabl. powl., 25 mg, 90 tabl [PLN]	Koszt 3 miesięcznej terapii brutto [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████
według wniosku refundacyjnego złożonego do zlecenia OT.4331.18.2020	██████████	██████████
według wniosku refundacyjnego złożonego do zlecenia OT.4331.18.2020 z uwzględnieniem RSS**	██████████	██████████

*cena brutto opakowania jednostkowego oszacowana na podstawie kosztu terapii netto podanego w zleceniu MZ (uwzględnia VAT 8%)

** cena hurtowa brutto z (uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

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

Ze względu na brak możliwości pozyskania danych NFZ dotyczących pacjentów pediatrycznych z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym z obecną mutacją genu ALK, zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka z drugą wznową choroby, nie przeprowadzono oszacowania liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Goldsmith 2020	Goldsmith KC, Kayser K, Groshen SG, Chioda M, Thurm HC, Chen J, et al. Phase I trial of lorlatinib in patients with ALK-driven refractory or relapsed neuroblastoma: A New Approaches to Neuroblastoma Consortium study. May 2020 Journal of Clinical Oncology 38(15_suppl):10504-10504, https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10504 (Dostęp 10.02.2021)
Goldsmith 2020a	Goldsmith KC, Kayser K, Groshen SG, Chioda M, Thurm HC, Chen J, et al., MS5.1 Phase 1 trial of Lorlatin b in patients with relapsed/refractory ALK-driven neuroblastoma, Advances in Neuroblastoma Research Conference, Abstract book – Oral presentations, ,ANR online 2021, Virtual 25-27, January 2021, https://www.anr2021.org/resources/uploads/sites/26/2021/01/Abstract-book-Oral-presentations-1.pdf (Dostęp 15.02.2021)
Goldsmith 2020b	Goldsmith KC, Phase I trial of lorlatinib in patients with ALK-driven refractory or relapsed neuroblastoma: A New Approaches to Neuroblastoma Consortium study, https://meetinglibrary.asco.org/record/185854/slide (Dostęp 10.02.2021)
Rekomendacje kliniczne	
PTOK 2011	Walentyna Balwierz. Nerwiak zarodkowy współczulny. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011
NCI PDQ 2021	PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Neuroblastoma Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 02/12/2020. Available at: https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq . (Dostęp 09.02.2021)
SIOP-PODC 2015	Nehal S. Parikh, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES SIOP-PODC Adapted Risk Stratification and Treatment Guidelines: Recommendations for Neuroblastoma in Low- and Middle-Income Settings. Pediatr Blood Cancer 2015;62:1305–1316
Pozostałe publikacje	
Budny 2017	A. Budny et al., Nerwiak zarodkowy współczulny - Neuroblastoma. Przegląd literatury, Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(4):504-513. eISSN 2391-8306. DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.556214
NCI 2020	National Cancer Institute, Neuroblastoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version (dostęp 4.02.2021)
OT.422.01.2019	AOTMiT, opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, Mozobil (pleryksafor) we wskazaniu: neuroblastoma (ICD-10: C74.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania przeprowadzonego w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 5.01.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
25	(Lorlatinib) AND (((((neuroblastoma[MeSH Terms]) OR (neuroblastoma)) OR (neuroblastomas)) OR ((neuromas embryonic sympathetic) OR (((neuroma[Title/Abstract]) OR (neuroma[MeSH Terms])) AND ((embryonic[Title/Abstract]) OR (embryonic[MeSH Terms])))) AND ((sympathetic[Title/Abstract]) OR (sympathetic[MeSH Terms])))) OR (NB))	11
24	lorviqua	0
23	Lorlatinib[MeSH Terms]	0
22	Lorlatin b	215
21	(((neuroblastoma[MeSH Terms]) OR (neuroblastoma)) OR (neuroblastomas)) OR ((neuromas embryonic sympathetic) OR (((neuroma[Title/Abstract]) OR (neuroma[MeSH Terms])) AND ((embryonic[Title/Abstract]) OR (embryonic[MeSH Terms])))) AND ((sympathetic[Title/Abstract]) OR (sympathetic[MeSH Terms])))) OR (NB)	63,852
20	NB	22,659
29	NB[MeSH Terms]	0
18	(((neuroblastoma[MeSH Terms]) OR (neuroblastoma)) OR (neuroblastomas)) OR ((neuromas embryonic sympathetic) OR (((neuroma[Title/Abstract]) OR (neuroma[MeSH Terms])) AND ((embryonic[Title/Abstract]) OR (embryonic[MeSH Terms])))) AND ((sympathetic[Title/Abstract]) OR (sympathetic[MeSH Terms]))))	43,862
17	neuroblastomas	43,862
16	neuroblastoma	43,862
15	neuroblastoma[MeSH Terms]	29,148
14	(neuromas embryonic sympathetic) OR (((neuroma[Title/Abstract]) OR (neuroma[MeSH Terms])) AND ((embryonic[Title/Abstract]) OR (embryonic[MeSH Terms])))) AND ((sympathetic[Title/Abstract]) OR (sympathetic[MeSH Terms]))	2
13	(((neuroma[Title/Abstract]) OR (neuroma[MeSH Terms])) AND ((embryonic[Title/Abstract]) OR (embryonic[MeSH Terms])))) AND ((sympathetic[Title/Abstract]) OR (sympathetic[MeSH Terms]))	1
12	(sympathetic[Title/Abstract]) OR (sympathetic[MeSH Terms])	85,304
11	(embryonic[Title/Abstract]) OR (embryonic[MeSH Terms])	553,595
10	(neuroma[Title/Abstract]) OR (neuroma[MeSH Terms])	26,068
9	sympathetic[MeSH Terms]	0
8	embryonic[MeSH Terms]	436,731
7	neuroma[MeSH Terms]	24,024
6	sympathetic[Title/Abstract]	85,304
5	embryonic[Title/Abstract]	172,053
4	neuroma[Title/Abstract]	5,978
3	neuroma embryonic sympathetic[MeSH Terms]	0
2	neuromas embryonic sympathetic	2
1	neuroma embryonic sympathetic	2