



IGNORANTIA NOCET

# Rozlytrek<sup>®</sup> (entrektynib) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1

Analiza kliniczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 25.03.2021 r.

Osoby do kontaktu:

## Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

## Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

## MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

25 marca 2021 r. *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.3.2021.ALW.6 z dnia 12 marca 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 25 września 2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opis badań pierwotnych;</li> <li>• Opracowanie punktów końcowych;</li> <li>• Opracowanie wyników i wniosków</li> <li>• Opis ekstrakcji i ograniczeń;</li> <li>• Opis dyskusji.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Opracowanie punktów końcowych;</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Dodatkowe bezpieczeństwo.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola merytoryczna i kontrola wyników.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>16</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>17</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>19</b>
3.1. Źródła danych .....	19
3.2. Selekcja odnalezionych badań .....	20
3.3. Ocena jakości badań.....	20
3.4. I etap przeglądu – badania pierwotne i opracowania wtórne .....	20
3.4.1. Strategia wyszukiwania .....	20
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	21
3.4.3. Badania włączone .....	23
3.5. II etap przeglądu – badania pierwotne do porównania pośredniego .....	26
3.5.1. Strategia wyszukiwania .....	26
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	27
3.5.3. Badania włączone .....	28
3.6. Publikacje włączone .....	30
3.6.1. Opracowania wtórne .....	30
3.6.2. Badania pierwotne .....	30
3.6.3. Dodatkowe publikacje .....	44

---

---

3.7. Ekstrakcja danych.....	45
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	46
3.9. Ocena skuteczności entrektyribu na podstawie zbiorczej analizy badań jednoramiennych.....	50
3.9.1. Przeżycie całkowite .....	52
3.9.2. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu .....	57
3.9.3. Odpowiedź na leczenie .....	70
3.10. Ocena skuteczności ENT vs KRYZ – porównanie pośrednie MAIC.....	91
3.10.1. Przeżycie całkowite .....	93
3.10.2. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu .....	96
3.10.3. Obiektywna odpowiedź na leczenie.....	100
3.11. Ocena skuteczności ENT vs KRYZ– porównanie pośrednie wyników analizy zbiorczej dla ENT względem danych z rejestru dla KRYZ .....	101
3.11.1. Przeżycie całkowite .....	102
3.11.2. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu .....	104
3.11.3. Zakończenie leczenia .....	106
3.12. Ocena bezpieczeństwa entrektyribu na podstawie zbiorczej analizy badań jednoramiennych.....	108
3.12.1. Zgon.....	109
3.12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	110
3.12.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	114
3.12.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	122

---

---

3.12.5. Zdarzenia niepożądane.....	123
3.1. Ocena bezpieczeństwa ENT vs KRYZ – porównanie pośrednie MAIC.....	138
3.1.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia .....	139
3.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	140
3.2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	140
3.2.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	156
3.2.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	168
3.2.4. Plan zarządzania ryzykiem (RMP).....	169
3.2.5. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	172
<b>4. Ograniczenia.....</b>	<b>174</b>
<b>5. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>176</b>
<b>6. Dyskusja .....</b>	<b>183</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>189</b>
7.1. Zakończone (niepublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	189
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	190
7.3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	193
7.4. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	194
7.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	196
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	197
7.6.1. Badanie <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> , <i>ALKA-372-001</i> .....	197
7.6.2. Badanie <i>PROFILE 1001</i> .....	209

---

---

7.6.3. Dane z <i>EHR</i> .....	213
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	215
7.8. Skale oceny jakości badań.....	225
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	232
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	233
<b>8. Spis tabel .....</b>	<b>235</b>
<b>9. Spis rysunków .....</b>	<b>240</b>
<b>10. Bibliografia.....</b>	<b>241</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse effect</i> – zdarzenie niepożądane
ALAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu
BICR	ang. <i>blinded independent central review</i> – ocena zaslepionej, niezależnej komisji
BIR	ang. <i>best intracranial response</i> – najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa
BOR	ang. <i>best overall response</i> – najlepsza ogólna odpowiedź
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHF	ang. <i>congestive heart failure</i> – zastoinowa niewydolność serca
CHMP	ang. <i>Committee for medicinal products for human use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
Cmax	ang. <i>peak concentration</i> – maksymalne stężenie leku we krwi
c-MET	ang. <i>tyrosine-protein kinase Met</i> – kinaza tyrozynowo-białkowa Met lub receptor czynnika wzrostu hepatocytów
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DOIR	ang. <i>duration of intracranial response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena w obrębie czaszki
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EES	ang. <i>effective sample size</i> – efektywna wielkość próby

Skrót	Rozwinięcie
EHR	ang. <i>electronic health records</i> – elektroniczne karty zdrowia
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENT	entrektytib
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GGN	górna granica normy
HGF	ang. <i>hepatocyte growth factor</i> – czynnik wzrostu hepatocytów
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IA	ang. <i>investigator assessment</i> – ocena badacza
ICR	ang. <i>intracranial complete response</i> – odpowiedź całkowita – ocena w obrębie czaszki
ICD-10	ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IPD	ang. <i>intracranial progressive disease</i> – progresja choroby – ocena w obrębie czaszki
IPFS	ang. <i>intracranial progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie czaszki
IPR	ang. <i>intracranial partial response</i> – odpowiedź częściowa – ocena w obrębie czaszki
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ISDi	ang. <i>intracranial stable disease</i> – stabilizacja choroby odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki
KRYZ	kryzotynib
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LVEF	ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – porównanie pośrednie oparte na dostosowaniu porównywanych grup
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MDZ	midazolam
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń / działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie



Skrót	Rozwinięcie
N	liczba chorych w grupie
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
OATP	ang. <i>organic anion-transporting polypeptide</i> – polipeptyd transportujący aniony organiczne
OBS	okres obserwacji
OIRR	ang. <i>intracranial overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu
PFS OUN	czas przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie OUN
P-gp	glikoproteiny P
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PPI	ang. <i>proton pump inhibitor</i> – inhibitor pompy protonowej
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PRAC	ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>periodic safety update report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
PXR	ang. <i>pregnane X receptor</i> – receptor pregnanu X
QTcF	ang. <i>QT Fridericia's correction</i> – odstęp QT z korekcją Friderica
RANO	ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria</i> – ocena odpowiedzi w kryteriach neuroonkologicznych
RANO-BM	ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria – Brain Metastases</i> – ocena odpowiedzi w kryteriach neuroonkologicznych dot. przerzutów do mózgu
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RMP	ang. <i>risk management plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RP2D	ang. <i>the recommended phase II dose</i> – zalecana dawka lecznicza do II fazy badań
RT	radioterapia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDi	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
TdP	fr. <i>torsade de pointes</i> – zaburzenie rytmu serca, będące specyficzną odmianą wielokształtnego częstoskurczu komorowego
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TTD	ang. <i>time to treatment discontinuation</i> – czas do przerwania leczenia
UMC	ang. <i>Uppsala Monitoring Centre</i> – Centrum Współpracy Międzynarodowego Monitorowania Leków
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Rozlytrek® (entrektytib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1 wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

<b>POPULACJA</b>	Dorośli chorzy z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczeni wcześniej inhibitorami ROS1. <sup>1</sup>
<b>INTERWENCJA</b>	Entrektytib w postaci kapsułek twardych w dawce 600 mg przyjmowany doustnie raz na dobę (zgodnie z ChPL Rozlytrek®).
<b>KOMPARATOR</b>	Kryzotynib w postaci kapsułek twardych w dawce 500 mg przyjmowany doustnie 2 razy na dobę – po 250 mg (zgodnie z ChPL Xalkor®).
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>	<p><b>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas przeżycia całkowitego;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>METODYKA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).<sup>2</sup></li> <li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</li> </ul>

<sup>1</sup> pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wnioskowanego programu lekowego

<sup>2</sup> dotyczy entrektytibu

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</li> <li>• Publikacje pełnotekstowe.<sup>3</sup></li> <li>• Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.</li> <li>• Publikacje w językach: polskim i angielskim.</li> </ul>
<p><b>BADANIA</b></p>	<p>Badania pierwotne włączone do analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania jednoramienne fazy I/II dla entrektyntibu – <b>ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2;</b></li> <li>• badanie jednoramiennie fazy I dla kryzotyntibu – <b>PROFILE 1001.</b></li> </ul> <p><b>W ramach raportu zaimplementowano wyniki porównań pośrednich ENT vs KRYZ pochodzące z następujących źródeł:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• raportu otrzymanego od Wnioskodawcy (dokument <i>Roche 2020</i>), w ramach którego przeprowadzono analizę MAIC opartą na zbiorczych wynikach dla entrektyntibu pochodzących z badań <i>ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2</i> oraz dla kryzotyntibu z badania <i>PROFILE 1001;</i></li> <li>• dokumentu <i>EMA 2020</i>, w którym przedstawiono wyniki porównania pośredniego kohorty chorych stosujących kryzotyntib w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (dane pochodzące z elektronicznych kart zdrowia) względem chorych leczonych entrektyntibem włączonych do zbiorczej analizy badań <i>ALKA 372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2.</i></li> </ul> <p>W analizie przedstawiono dodatkowo wyniki zintegrowanej analizy badań dla entrektyntibu na podstawie <i>ChPL Rozlytrek®</i>, publikacji <i>Drilon 2020</i> oraz dokumentów <i>EMA 2020, Roche 2020a i Roche 2020.</i></p> <p>Badania <i>ALKA 372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2</i> to eksperymentalne, jednoramienne, koszykowe, wieloośrodkowe, otwarte badania przeprowadzone w populacji chorych z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi z obecnością fuzji w genach TRK A/B/C, ROS1 lub ALK. Do zbiorczej analizy skuteczności włączono chorych stosujących entrektyntib w dawce doustnej 600 mg na dobę, którzy spełnili następujące kryteria: histologicznie potwierdzony, przerzutowy lub nawrotowy, ROS1-dodatni niedrobnokomórkowy rak płuca, stan sprawności wg skali ECOG ≤2, mierzalna choroba wg kryteriów RECIST 1.1, ≥6 miesięcy<sup>4</sup> obserwacji od daty podania pierwszej dawki entrektyntibu oraz brak wcześniejszej terapii inhibitorami ROS1.</p> <p>Badanie <i>PROFILE 1001</i> to eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte, koszykowe badanie fazy I przeprowadzone w populacji chorych z guzami litymi. W analizie porównawczej ENT vs KRYZ przedstawiono wyniki dla chorych z NDRP z rearanżacją genu ROS1, którzy stosowali kryzotyntib w dawce 500 mg/dobę.</p>
<p><b>SKUTECZNOŚĆ</b></p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

<sup>3</sup> Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla największej, dostępnej liczby chorych leczonych entrektyntibem lub wyniki porównań bezpośrednich lub pośrednich ENT vs KRYZ.

<sup>4</sup> Minimalny okres obserwacji chorych włączonych do oceny skuteczności wynosił w przypadku analizy obejmującej 161 chorych 6 miesięcy, natomiast dla danych dostępnych dla 53 i 94 chorych okres ten obejmował co najmniej 12 miesięcy.



Wyniki porównania pośredniego kohorty chorych stosujących kryzotynib w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej względem chorych włączonych do zbiorczej analizy badań ALKA 372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 dla entrektynibu świadczą o dłuższej medianie PFS w grupie ENT w porównaniu z grupą KRYZ (19,0 vs 8,82 mies.). **Wartość parametru HR wynosząca 0,44 (95% CI: 0,27; 0,74) dowodzi o niższym ryzyku progresji choroby lub zgonu w grupie badanej względem grupy kontrolnej. Wynik na korzyść ENT był istotny statystycznie.**


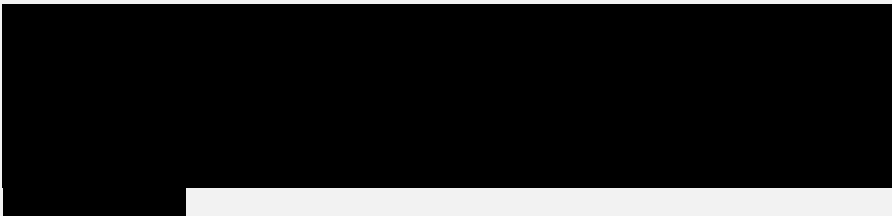
Mediana czasu do zakończenia leczenia w grupie ENT była dłuższa w porównaniu z grupą KRYZ (14,6 vs 8,8 mies.). W populacji chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca parametr TTD jest skorelowany z punktem końcowym PFS. W związku z powyższym dłuższa mediana TTD świadczy o wyższej skuteczności entrektynibu względem kryzotynibu.

#### **Zbiorcza analiza badań jednoramiennych**

**Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego, 9-miesięcznego, 12-miesięcznego i [redacted] wśród chorych leczonych ENT było wysokie i wynosiło odpowiednio 91%, 86%, 81% i [redacted]**

W przypadku **obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)**, w tym **odpowiedzi mierzonej w obrębie czaszki (OIRR) odnotowano wynik istotny klinicznie**, tj. częstość odpowiedzi wyniosła  $\geq 50\%$ . W związku z powyższym u większości chorych leczonych ENT stwierdzono klinicznie istotną odpowiedź na leczenie w obrębie zmian docelowych, w tym wśród chorych ze stwierdzonymi przerzutami do OUN na początku badania. Częstość występowania ORR w populacji ogólnej, podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania oraz bez przerzutów do OUN na początku badania była zbliżona i mieściła się w zakresie od ok. 62% do 70%.

**Mediana czasu trwania odpowiedzi** dla chorych ogółem wyniosła 15,7 mies.

	<p>Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie było wysokie i wskazuje na wystąpienie 6-miesięcznej, 9-miesięcznej oraz 12 miesięcznej odpowiedzi kolejno u 83%, 75% oraz 63% chorych.</p>
<p><b>BEZPIECZEŃSTWO</b></p>	<p> </p> <p><b>Zbiorcza analiza bada jednoramiennych</b></p> <p>Wszystkie zgony odnotowane łącznie podczas trzech badań – ALKA-372 001, STARTRK-1, STARTRK-2 dla wnioskowanej populacji oceniono jako niezwiązane z leczeniem.</p> <p><b>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b> ogółem odnotowano u 11% chorych poddanych terapii ENT. Natomiast <b>zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b> raportowano u 93,3% chorych – w większości były to <b>zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b> o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. <b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 3. i 4. stopniu</b> nasilenia wystąpiły odpowiednio u 30,6% i 3,7% chorych.</p> <p>Ogółem <b>zdarzenia niepożądane</b> odnotowano u wszystkich chorych, a zdarzenia prowadzące do zakończenia leczenia, przerwania leczenia i redukcji dawki wystąpiły odpowiednio u 9,0%, 44,8% i 34,3% chorych.</p>
<p><b>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</b></p>	<p>Biorąc pod uwagę dostępne dowody w opinii EMA 2020 <b>stosunek korzyści do ryzyka wynikający ze stosowania leku Rozlytrek® określono jako korzystny.</b></p>
<p><b>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</b></p>	<p>W dokumencie ChPL Rozlytrek® oraz FDA 2019 wskazano, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: uczucie zmęczenia, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęk, zawroty głowy, biegunka, nudności, upośledzenie czucia, duszność, niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, ból, zaburzenia poznawcze, wymioty, kaszel i gorączka. Wśród ciężkich działań niepożądanych wymieniono: zakażenie płuc (5,2%), duszność (4,6%), zaburzenia poznawcze (3,8%) oraz płyn w jamie opłucnej (2,4%).</p> <p>Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazie WHO UMC należały zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.</p>
<p><b>WNIOSKI</b></p>	<p>Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i stanowi pierwszą przyczynę zgonów w onkologii. Pomimo stałego postępu w diagnostyce i terapii 5-letnie przeżycia pozostają niezadowolające, co spowodowane jest głównie rozpoznawaniem tego nowotworu w wysokim stopniu zaawansowania, które uniemożliwia przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego – jedynej metody pozwalającej obecnie na pełne wyleczenie. Leczenie systemowe klasyczną chemioterapią chorych na NDRP przynosi niezadowolające efekty. Możliwa jest znaczna poprawa wyników leczenia, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego chorych przy zastosowaniu leczenia ukierunkowanego molekularnie. Obecnie zaleca się stosowanie terapii celowanych, które stanowią zindywidualizowane podejście do leczenia nowotworu i dają</p>

znacznie większe szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie niż chemioterapia.

**Wśród chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją ROS1 istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza w zakresie dostępu do terapii wykazujących aktywność w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.** Blisko u 40% chorych stwierdza się przerzuty do OUN w momencie rozpoznania nowotworu, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i znacznym obniżeniem jakości życia. Należy podkreślić, że nie istnieją dowody na to, aby kryzotylib, czyli jedyna obecnie zatwierdzona terapia dostępna w leczeniu populacji wnioskowanej, wykazywał aktywność w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Na aktywność entrektytibu w obrębie OUN oraz skuteczność w zapobieganiu przerzutom do mózgu zwrócono uwagę także w najnowszej rekomendacji finansowej wydanej przez NICE w 2020 roku

**Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność terapii oraz niezaspokojoną potrzebę chorych w zakresie dostępu do terapii wykazujących aktywność w obrębie OUN, objęcie refundacją ENT należy uznać za zasadne.**

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Rozlytrek® (entrektytib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ROS1 dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1 jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

---



---

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
  - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
-

- 
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
  - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
  - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
  - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
    - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - charakterystyki grupy osób badanych;
    - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
    - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
    - wskazania źródeł finansowania badania;
  - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

---

## 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa entrektytibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>5</sup> (ADRReports), FDA, URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

---

<sup>5</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

---

## 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.6.2.

## 3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy oceniono pod kątem spełniania kryteriów systematyczności Cook [Cook 1997].

Badania jednoramienne oceniono w skali NICE [Formularz NICE].

W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skal.

## 3.4. I etap przeglądu – badania pierwotne i opracowania wtórne

### 3.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (NDRP) oraz interwencji badanej (entrektytib).

Nie zastosowano zapytań odnoszących się do metodyki badań, dzięki czemu strategia była bardzo czuła. Na tym etapie przeglądu poszukiwano danych dotyczących badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla entrektytibu.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i możliwości włączenia abstraktów konferencyjnych zastosowano dodatkowo deskryptor [conference abstracts OR embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano

---

wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree* – *Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

### 3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia dla I etapu przeglądu podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – etap I przeglądu**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja <sup>6</sup>	Dorośli chorzy z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczeni wcześniej inhibitorami ROS1.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. drobnokomórkowy rak płuca.

<sup>6</sup> pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wnioskowanego programu lekowego

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Entrektytib w postaci kapsułek twardych w dawce 600 mg przyjmowany doustnie raz na dobę (zgodnie z ChPL Rozlytrek®).	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Komparatory	Kryzotylib w postaci kapsułek twardych w dawce 500 mg przyjmowany doustnie 2 razy na dobę – po 250 mg (zgodnie z ChPL Xalkori®).	Niezgodny z założonymi.
	Dowolny w przypadku badań z grupą kontrolną. <b>Komentarz:</b> Jeśli konieczne jest przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących entrektytib z wybranymi komparatorami.	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas przeżycia wolnego od progresji choroby;</li> <li>• czas przeżycia całkowitego;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje <u>pełnotekstowe</u> . <sup>7</sup>	Badania nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.

<sup>7</sup> do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla największej, dostępnej liczby chorych leczonych entrektytibem lub wyniki porównań bezpośrednich lub pośrednich ENT vs KRYZ

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych. Z rejestrów badań klinicznych uwzględniano wyniki badań tylko w przypadku, gdy z baz głównych włączono do analizy badania nieopublikowane – w analizie uwzględniano jedynie dane najwyższej jakości.	Niezgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

### 3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) w I etapie przeglądu odnaleziono 198 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 29 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 15 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której nie odnaleziono rekordów;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

---

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 9 publikacji *ab. konf. Doebele 2019a, ChPL Rozlytrek®, Drilon 2020, EMA 2020, Roche 2020, Roche 2020a, FDA 2019, RMP 2020, WHO UMC 2020*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>8</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7

---

<sup>8</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---



**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla entrektyntibu – etap I**



<sup>9</sup> 25 marca 2021 r. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.3.2021.ALW.6 z dnia 12 marca 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 25 września 2020 r. Powyższy diagram PRISMA nie uwzględnia 1 badania wtórnego oraz publikacji *Dziedziszko 2021* włączonego w ramach uzupełniania.

## 3.5. II etap przeglądu – badania pierwotne do porównania pośredniego

W I etapie przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność entrektyribu z kryzotyribem, jak również jakichkolwiek badań entrektyribu z grupą kontrolną. Wszystkie dostępne dotychczas badania dla entrektyribu to badania jednoramienne fazy I lub II, dlatego też nie było możliwości przeprowadzenia porównania ENT vs KRYZ poprzez wspólną referencję. W takiej sytuacji zgodnie z wytycznymi HTA można wykonać porównanie wyników badań jednoramiennych po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*). W związku z powyższym w II etapie przeglądu poszukiwania badań dla kryzotyribu umożliwiających wykonanie analizy MAIC.

### 3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (NDRP, rearanżacja genu *ROS1*), interwencji (kryzotyrib) oraz metodyki.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i możliwości włączenia abstraktów konferencyjnych zastosowano dodatkowo deskryptor [conference abstracts OR embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree* – *Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Od Wnioskodawcy otrzymano analizę MAIC dla porównania ENT vs KRYZ, w której data wyszukiwania danych dla KRYZ to 31 marca 2020 r. W związku z tym przeprowadzono niezależne przeszukiwanie baz danych mające na celu weryfikację przeprowadzonego

wyszukiwania oraz ocenę czy dostępne są dodatkowe publikacje wymagające aktualizacji MAIC.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2.

### 3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

**Tabela 2.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – etap II przeglądu**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
Populacja	Dorośli chorzy z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczeni wcześniej inhibitorami ROS1. <sup>10</sup>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. drobnokomórkowy rak płuca.
Interwencja	Kryzotynib w postaci kapsulek twardych w dawce 500 mg przyjmowany doustnie 2 razy na dobę – po 250 mg (zgodnie z ChPL Xalkori®).	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Komparatory	Nie dotyczy. <b>Komentarz:</b> Na podstawie I etapu przeglądu stwierdzono, że nie ma możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego entrektynibu względem kryzotynibu poprzez wspólną referencję	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	Zbieżne z punktami końcowymi analizowanymi w badaniu włączonym w I etapie przeglądu.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną.	Przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opracowania poglądowe, opisy przypadków, badania, w których udział brało mniej niż 10 chorych w grupie.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną.	
	Badania jednoramienne.	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. <sup>11</sup>	Badania nieopublikowane w pełnym tekście.

<sup>10</sup> pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wniosku o program lekowy

<sup>11</sup> do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały porównań pośrednich ENT vs KRYZ

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	<b>Komentarz:</b> Do analizy włączano badania, jeśli zakres opublikowanych danych umożliwił ich zaimplementowanie do analizy MAIC. Szczegółowe założenia MAIC opisano w rozdziale 3.8.	

### 3.5.3. Badania włączone

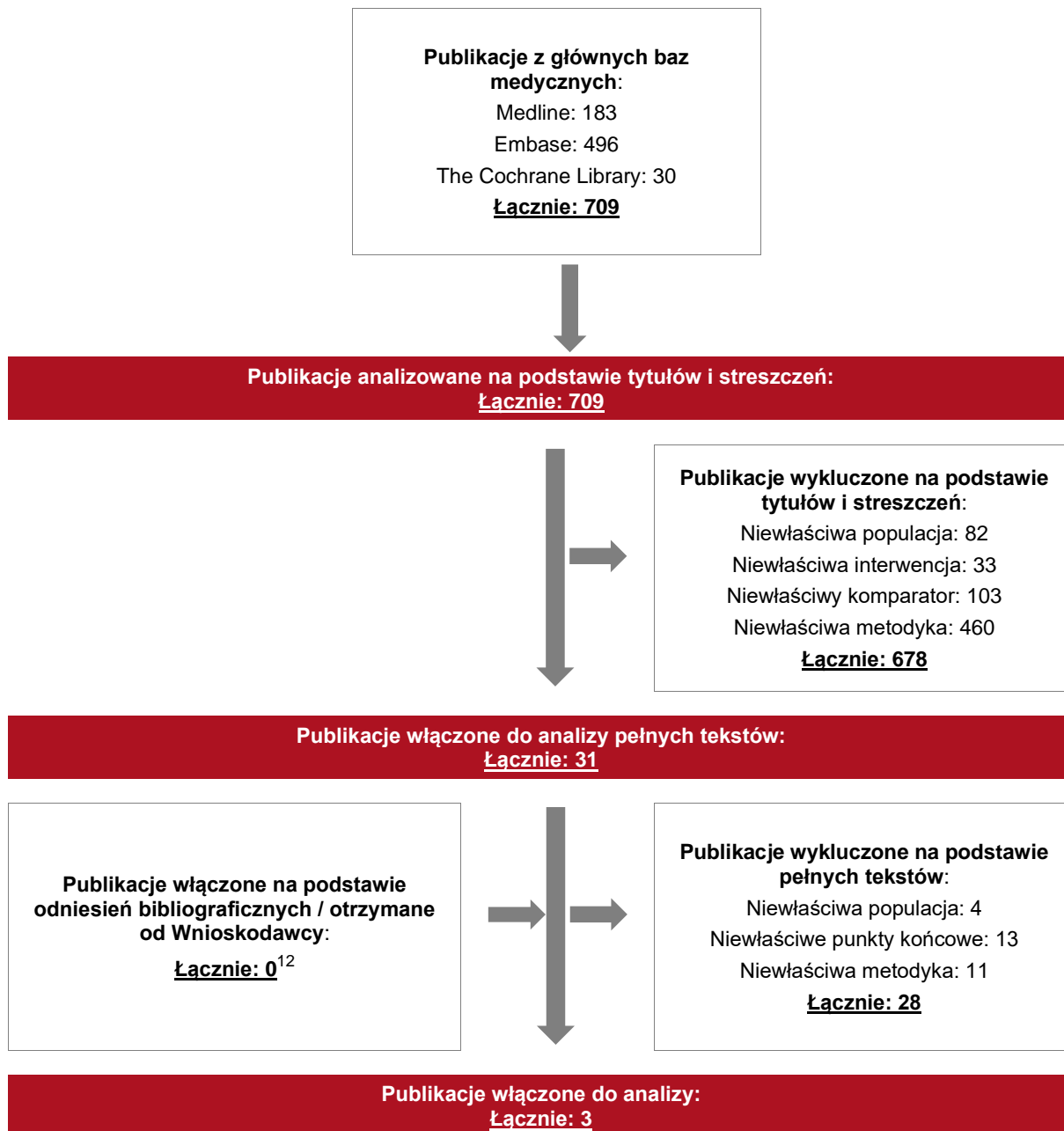
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 709 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje *Shaw 2019*, *Shaw 2014* oraz *Shaw 2014a*. Nie zidentyfikowano dodatkowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kryzotylibu, spełniających kryteria włączenia do analizy MAIC, ponad te które zostały uwzględnione w dokumencie otrzymanym od Wnioskodawcy.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

**Rysunek 2.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II**



<sup>12</sup> W pierwszym etapie procesu selekcji publikacji dla entrektytibu włączono 2 publikacje dla porównania pośrednie dla ENZ vs KRYZ. Publikacji tych nie uwzględniono na diagramie PRISMA dla KRYZ.

---

## 3.6. Publikacje włączone

### 3.6.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 1 opracowanie wtórne.

Wnioski z włączonego przeglądu systematycznego oraz jego pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.3 i 7.4.

### 3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono również badania pierwotne. Zidentyfikowano:

- badania jednoramienne fazy I/II dla entrektytibu – *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2*;
- badanie jednoramiennie fazy I dla kryzotytnibu – *PROFILE 1001*.

W ramach raportu zaimplementowano wyniki porównań pośrednich ENT vs KRYZ pochodzące z następujących źródeł:

- raportu otrzymanego od Wnioskodawcy (*Roche 2020*) w ramach którego przeprowadzono analizę MAIC opartą na zbiorczych wynikach dla entrektytibu pochodzących z badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2* oraz dla kryzotytnibu z badania *PROFILE 1001*;
- dokumentu *EMA 2020*, w którym przedstawiono wyniki porównania pośredniego kohorty chorych stosujących kryzotytnib w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (dane pochodzące z elektronicznych kart zdrowia) względem chorych leczonych entrektytibem włączonych do zbiorczej analizy badań *ALKA 372-001*, *STARTRK-1* i *STARTRK-2*. Na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do analizy badań dla entrektytibu dobrano najbardziej zbliżoną grupę chorych stosujących KRYZ do grupy chorych stosującej ENT. Wyniki tej analizy opublikowano także w abstrakcie konferencyjnym *ab. konf. Doebele 2019a*, który posłużył do opisu metodyki.

W analizie przedstawiono dodatkowo wyniki zintegrowanej analizy badań dla entrektytibu na podstawie *ChPL Rozlytrek®*, publikacji *Drilon 2020* oraz dokumentów *EMA 2020*, *Roche 2020* i *Roche 2020a*. Przyjęto założenie, zgodnie z którym jako nadrzędne źródło wyników dot.

---

skuteczności traktowano dane obejmujące najliczniejszą populację tj. 161 chorych. Wyniki dla mniejszej liczby chorych (tj. dla 94 lub 53 chorych) uwzględniano w raporcie, jeśli dot. danych niedostępnych dla analiz obejmujących 161 chorych np. wyniki w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na rodzaj partnera fuzyjnego rearanżacji genu *ROS1* czy wcześniejsze leczenie.

W analizie uwzględniono także dodatkowe publikacje, które posłużyły do oceny bezpieczeństwa entrektytibu.<sup>13</sup>

Dla kryzotylibu włączono 3 publikacje *Shaw 2014*, *Shaw 2014a* i *Shaw 2019*, które posłużyły wyłącznie do opisu metodyki badania *PROFILE 1001*.

### **Badania ALKA 372-001, STARTRK 1 i STARTRK-2**

Badania *ALKA 372-001*, *STARTRK-1* i *STARTRK-2* to eksperymentalne, jednoramienne, koszykowe, wielośrodkowe, otwarte badania przeprowadzone w populacji chorych na miejscowo zaawansowane lub przerzutowe guzy lite z obecnością fuzji w genach *TRK A/B/C*, *ROS1* lub *ALK*. Do zbiorczej analizy skuteczności włączono chorych stosujących entrektytib w dawce doustnej 600 mg na dobę, którzy spełnili następujące kryteria: histologicznie potwierdzony, przerzutowy lub nawrotowy, *ROS1*-dodatni niedrobnokomórkowy rak płuca, stan sprawności wg skali ECOG  $\leq 2$ , mierzalna choroba wg kryteriów RECIST 1.1,  $\geq 6$  miesięcy<sup>14</sup> obserwacji od daty podania pierwszej dawki entrektytibu oraz brak wcześniejszej terapii inhibitorami *ROS1*. Wszyscy chorzy zostali poddani ocenie pod kątem obecności zmian w OUN przed rozpoczęciem badania.

Populacja oceniana w ramach bezpieczeństwa entrektytibu była znacznie większa niż populacja oceniana w ramach skuteczności interwencji, ponieważ mogła obejmować chorych z okresem obserwacji  $< 12$  miesięcy, chorych uprzednio stosujących inhibitory *ROS1*, chorych z wynikiem w skali ECOG  $\geq 2$  oraz chorych z obecnością biomarkera wykluczającego z oceny skuteczności.

---

<sup>13</sup> Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 9 publikacji *ab. konf. Doebele 2019a*, *ChPL Rozlytrek®*, *Drilon 2020*, *EMA 2020*, *Roche 2020*, *Roche 2020a*, *FDA 2019*, *RMP 2020*, *WHO UMC 2020*.

<sup>14</sup> Minimalny okres obserwacji chorych włączonych do oceny skuteczności wynosił w przypadku analizy obejmującej 161 chorych 6 miesięcy, natomiast dla danych dostępnych dla 53 i 94 chorych okres ten obejmował co najmniej 12 miesięcy.

---

---

### **Badania PROFILE 1001**

Badanie *PROFILE 1001* to eksperymentalne, jednoramienne, wielośrodkowe, otwarte, koszykowe badanie fazy I przeprowadzone w populacji chorych z guzami litymi. W analizie porównawczej ENT vs KRYZ przedstawiono wyniki dla chorych z NDRP z rearanżacją genu *ROS1*, którzy stosowali kryzotylib w dawce 500 mg/dobę.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.6.

---



**Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Leczenie wspomagające
<i>ALKA-372-001 (Drilon 2020)</i>	Badanie jednoramiennie, eksperymentalne, wieloośrodkowe, krajowe, otwarte, fazy I.	Skala NICE: 7/8 (brak sformułowania, że chorzy byli włączani kolejno) Klasyfikacja AOTMiT: IID	W raporcie przedstawiono wyniki zintegrowanej analizy ww. badań gromadzonych do 31.05. 2018 r. (analiza skuteczności N=53, analiza bezpieczeństwa N=134), dla której mediana czasu obserwacji wyniosła 15,5 mies. (IQR: 13,4; 20,2) oraz najnowsze dane dla N=161 (analiza skuteczności) oraz N=209 (analiza bezpieczeństwa).	Dorośli chorzy na miejscowo zaawansowane lub przerzutowe guzy łite z obecnością fuzji w genach TRK A/B/C, ROS1 lub ALK.	Ogólna: N=54 Chorzy z rearanżacją genu ROS1: N=7	Entrektytib w postaci kapsułek w dawce 600 mg. Chorzy otrzymywali lek w 4-tygodniowych cyklach. ***	Leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwwymiotne, leki przeciwbiegunkowe, kortykosteroidy, G-CSF, leki zobojętniające kwas żołądkowy, paliatywna radioterapia. *
<i>STARTRK-1 (Drilon 2020)</i>	Badanie jednoramiennie, eksperymentalne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy I.				Ogólna: N=65 Chorzy z rearanżacją genu ROS1: N=b/d		
<i>STARTRK-2 (Drilon 2020)</i>	Badanie jednoramiennie, eksperymentalne, wieloośrodkowe, międzynarodowe otwarte, fazy II.				Ogólna: N=206 Chorzy z rearanżacją genu ROS1: N=53		
<i>PROFILE 1001 (Shaw 2019, Shaw 2014a, Shaw 2014)</i>	Badanie eksperymentalne, jednoramiennie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy I.	Skala NICE: 6/8 (brak wyników w podziale na grupy chorych, brak sformułowania, że chorzy byli włączani kolejno). Klasyfikacja AOTMiT: IID	W analizie uwzględniono wyniki dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 62,6 mies.	Dorośli chorzy na zaawansowanego lub przerzutowego ROS1-dodatniego NDRP.	N=53	Kryzotybib w standardowej dawce 250 mg podawany doustnie dwa razy dziennie (500 mg na dzień) w ciągłym 28-dniowym cyklu.	Leki przeciwwymiotne, przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, octan megestrolu, leczenie stałymi dawkami erytropoetyny lub darbepoetyny, leki przeciwzapalne lub narkotyczne leki przeciwbólowe, transfuzje koncentratu

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Leczenie wspomagające
							krwinek czerwonych i płytek krwi, hormonalna terapia zastępcza, paliatywna radioterapia, zabiegi chirurgiczne**.
<i>Dane EHR (ab. konf. Doebele 2019a, EMA 2020)</i>	Badanie retrospektywne. Informacje uzyskano z bazy danych zawierającej elektroniczne karty zdrowia.	Niemożliwe do oceny ze względu na brak informacji.	b/d	Chorzy na zaawansowanego ROS1-dodatniego NDRP.	Grupa ENT N=53 Grupa KRYZ N=54 <sup>^</sup>	W abstrakcie nie podano dawki w jakiej kryzotynib był stosowany, ale w związku z tym, że wyniki dotyczą rzeczywistej praktyki klinicznej można przyjąć, że produkt leczniczy był stosowany zgodnie z <i>ChPL Xalkori</i> ®. Zalecany schemat dawkowania produktu Xalkori® to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły.	Leczenie wspomagające: b/d.

\*szczegółowy opis leczenia wspomagającego zamieszczono w Rozdziale 7.6

\*\*szczegółowy opis leczenia wspomagającego zamieszczono w Rozdziale 7.6

\*\*\*dawka stosowana wśród chorych włączonych do analizy zbiorczej chorych z ROS1-dodatnim NDRP.

<sup>^</sup>liczebność populacji po korekcie o różnice w charakterystyce chorych między grupą KRYZ a ENT

---

### 3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.6. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

**Tabela 6.**

**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 oraz PROFILE 1001**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001 PROFILE 1001	Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR ang. <i>objective response rate</i> ) definiowano jako odsetek chorych z potwierdzoną: całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową odpowiedzią (PR) na leczenie. (potwierdzoną odpowiedź określono jako odpowiedź utrzymującą się po powtórnych obrazowaniu $\geq 4$ tygodnie po wstępnym udokumentowaniu odpowiedzi). W badaniach STARTRK-1, STARTRK-2 i ALKA-372-001 analizę ORR wykonano na podstawie oceny niezależnej, zaślepionej komisji (wg kryteriów RECIST 1.1). Ocenę wszystkich zidentyfikowanych miejsc zmienionych chorobowo (w tym mózgu, jeśli dotyczy) zostały wykonane za pomocą CT lub MRI pod koniec cyklu 1. (po 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia) i co następne 2 cykle (co 8 tyg.).	Im większa częstość i im większe prawdopodobieństwo wystąpienia ORR, tym skuteczniejsze leczenie.	ORR wpływa na PFS, czyli istotny klinicznie punkt końcowy.  Odpowiedź na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. Zaletą tego punktu końcowego jest możliwość szybkiej oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji, co pozwala na ograniczenie czasu trwania badania i czasu obserwacji, a ponadto, w porównaniu z OS, nie wymaga dużej liczebności chorych biorącej udział w badaniu. Dodatkowo w badaniach jednoramiennych odpowiedź na leczenie jest jedynym punktem końcowym, który można w sposób wiarygodny zinterpretować [Mushti 2018].
Najlepsza ogólna odpowiedź (BOR)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001	Najlepsza ogólna odpowiedź (BOR ang. <i>best overall response</i> ) definiowana jest jako najlepsza, potwierdzona odpowiedź odnotowana od początku badania do zakończenia leczenia. W ramach BOR oceniano CR, PR, SDi, PD, odpowiedź niekompletną lub brak progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.	Im wyższa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym skuteczniejsze leczenie.	Odsetek uzyskania odpowiedzi wynoszący co najmniej 50% uznano za istotny klinicznie [Drilon 2020].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź całkowita (CR)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001 PROFILE 1001	CR definiowana jest jako ustąpienie wszystkich zmian docelowych oraz redukcja zajętych węzłów chłonnych w osi krótkiej (docelowych lub niedocelowych) do wymiaru <10 mm.	Im większa częstość występowania CR tym skuteczniejsze leczenie.	
Odpowiedź częściowa (PR)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001	PR definiowana jest jako zmniejszenie sumy średnic zmian docelowych o co najmniej 30% w porównaniu z początkową sumą średnic zmian docelowych.	Im większa częstość występowania PR tym skuteczniejsze leczenie.	
Stabilizacja choroby (SD)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001	SD stwierdza się, jeśli nie spełniono kryteriów odpowiednich dla PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej sumy średnic odnotowanej w czasie badania.	Interpretacja zależna od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD).	
Progresja choroby (PD)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001	PD definiowana jest jako wzrost sumy średnic zmian docelowych o $\geq 20\%$ i o co najmniej 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia (uwzględnia się także wartość w momencie rozpoczęcia badania). Pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian jest również uważane za progresję choroby.	Im większa częstość występowania PD tym niższa skuteczność leczenia.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001	Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR ang. <i>clinical benefit rate</i> ) zdefiniowano jako częstość występowania CR lub PR lub SD $\geq 6$ mies.	Im większa częstość występowania CBR tym skuteczniejsze leczenie.	CBR wpływa na PFS, czyli istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001	Czas trwania odpowiedzi (DOR ang. <i>duration of response</i> ) zdefiniowano jako czas od pierwszej daty zidentyfikowania odpowiedzi (CR lub PR) na leczenie do daty wystąpienia progresji choroby potwierdzonej radiograficznie wg kryteriów RECIST 1.1, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Do oszacowania mediany DOR wykorzystano metodę Kaplana-Meiera. W analizie przedstawiono także czas trwania odpowiedzi w obrębie czaszki (DOIR).	Im dłuższa mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie tym wyższa skuteczność leczenia.	DOR wpływa na PFS, czyli istotny klinicznie punkt końcowy. Wskaźnik czasu trwania odpowiedzi może być oceniany w badaniach jednoramiennych, ponadto wymaga mniejszej populacji i krótszego czasu oceny niż w przypadku OS. Czas trwania odpowiedzi na leczenie zależy od działania leku, a nie naturalnej historii choroby [Roever 2016] Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001 PROFILE 1001 ab. konf. Doebele 2019a	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS ang. <i>progression-free survival</i> ) zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do pierwszej, udokumentowanej progresji choroby (PD) lub zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze). Analizę PFS wykonano na podstawie oceny niezależnej komisji lub oceny badacza.	Im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie.	PFS jest punktem końcowym odnoszącym się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. <i>morbidity</i> ), a zatem jest klinicznie istotnym punktem końcowym [AOTMiT 2016]. PFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych i jest jednym z najczęściej ocenianych w analizie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych. PFS jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii niż OS, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych [Władysiuk 2014]. Ocena PFS obejmuje wystąpienie zgonów, a zatem może być skorelowana z przeżyciem całkowitym [FDA 2018].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>Wytyczne FDA dotyczące stosowania punktów końcowych w procesie zatwierdzenia nowych terapii mówią, że PFS może być odpowiednim, pierwszorzędowym punktem końcowym, jeśli badania kliniczne zostało zaprojektowane do wykazania dużego efektu leczenia, mierzonego zarówno za pomocą HR jak i bezwzględnej różnicy median. Ze względu na subiektywność w pomiarach PFS oraz faktu, że oceny zależą od częstotliwości, dokładności, odtwarzalności i kompletności pomiarów, zaobserwowana wielkość efektu powinna być znacząca i statystycznie istotna. Jeżeli ocena PFS stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy do ustalenia skuteczności terapii, należy przedstawić dowody braku stronniczości badacza w ocenie tego punktu, na przykład poprzez weryfikację oceny badacza na losowej próbie kontrolnej przeprowadzonej przez niezależny komitet [FDA 2015].</p> <p>W przypadku raka płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego za istotną klinicznie zmianę uznaje się poprawę PFS odpowiednio o 4 i 3 miesiące [Fenchel 2016].</p>
Czas do progresji choroby w obrębie OUN	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001	Czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) określonej na podstawie kryteriów RECIST 1.1. do pierwszej, udokumentowanej radiologicznie progresji choroby w obrębie OUN (tj. nowa zmiana w obrębie OUN lub progresja dowolnej zmiany w obrębie OUN w ocenie niezależnej komisji wg kryteriów RECIST 1.1.) lub zgonu, w zależności od tego co nastąpiło pierwsze.	Im dłuższy czas do progresji choroby w obrębie OUN tym skuteczniejsze leczenie.	
Czas do zakończenia leczenia (TTD)	ab. konf. Doebele 2019a	Czas do przerwania leczenia definiuje się jako czas od pierwszej daty rozpoczęcia leczenia do daty zaprzestania leczenia lub zgonu.	Im dłuższy czas TTD tym skuteczniejsze leczenie.	W populacji chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca parametr TTD jest skorelowany z punktem końcowym PFS, dlatego punkt ten należy uznać za istotny klinicznie [Blumenthal 2019].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Najlepsza odpowiedź wewnątrzczaszkowa (BIR)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001	<p>Analizę najlepszej odpowiedzi w obrębie czaszki (BIR ang. <i>best intracranial response</i>) wykonano u chorych ze zmianą w OUN na początku badania. Ocenę przeprowadziła niezależna, zaślepiona komisja zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 oraz kryteriami RANO (chorzy z pierwotnymi guzami w OUN) i RANO-BM (chorzy z przerzutami do OUN). W ramach BIR mierzono: ICR, IPR, ISD, IPD, niepełną odpowiedź wewnątrzczaszkową lub brak progresji wewnątrzczaszkowej.</p> <p>W badaniach oceniano również czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (DIR).</p>	Im większa częstość BIR oraz dłuższy czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowe, tym skuteczniejsze leczenie.	Odsetek uzyskania odpowiedzi wynoszący co najmniej 50% uznano za istotny klinicznie [Drilon 2020].
Przeżycie wolne od progresji choroby w obrębie OUN (IPFS)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001	<p>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie OUN zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do progresji choroby w obrębie OUN potwierdzonej radiologicznie zgodnie z kryteriami RANO/RANO-BM lub do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze).</p>	Im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie OUN, im mniejsza częstość występowania progresji choroby w obrębie OUN tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Wśród 36% chorych na NDRP z rearanżacją ROS1 odnotowuje się przerzuty do mózgu, a następnie rozwijają się kolejne przerzuty wewnątrzczaszkowe [Drilon 2020]. Przeżycie chorych po wystąpieniu przerzutów do mózgu mierzy się w tygodniach lub miesiącach, niezależnie od typu histologicznego, wielkości, liczby czy miejsca rozprzestrzeniania się guzów.</p> <p>W związku z powyższym punkty końcowe związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby w obrębie OUN należy uznać za istotne kliniczne.</p>
Całkowite przeżycie (OS)	STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001 PROFILE 1001 ab. konf. Doebele 2019a	<p>OS zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do zgonu (z dowolnej przyczyny).</p>	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, im większe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oraz im mniejsza częstość występowania zgonów, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Zgodnie z wytycznymi FDA analiza OS stanowi standardowy punkt końcowy do oceny korzyści klinicznych leków stosowanych wśród chorych na przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego NDRP [FDA 2015]. W badaniach klinicznych w onkologii OS jest nazywany złotym standardem, ponieważ nie podlega stronniczości w ocenie – zgon jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem [Aggarwal 2017].</p>



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>Długotrwały okres obserwacji niezbędny do zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń w celu sformułowania wniosków dotyczących istotności statystycznej stanowi jeden z głównych ograniczeń tego punktu końcowego. Ponadto dłuższy okres obserwacji na większych próbach chorych może wiązać się ze stosowaniem kolejnych terapii nowotworowych, które mogą mieć potencjalny wpływ na ocenę OS. W związku z tym wynik OS może nie być bezpośrednio związany z badaną interwencją, gdyż chorzy po wystąpieniu progresji choroby mogą otrzymywać różne schematy terapeutyczne, inne niż badana terapia. Analiza OS wymaga prowadzenia dłuższej obserwacji niż inne punkty końcowe [Anagnostou 2017].</p> <p>Wydłużenie mediany czasu przeżycia o co najmniej 20% u chorych z NDRP uznaje się za klinicznie istotną poprawę wyniku [Fenchel 2016].</p>
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p>STARTRK-1 STARTRK-2 ALKA-372-001 PROFILE 1001</p>	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. good clinical practice – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z badanym lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja,</li> </ul>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>• 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>• 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. – śmiertelny.</li> </ul> </li> </ul> <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> </li> </ul> <p>W badaniach <i>STARTRK-1</i>, <i>STARTRK-2</i>, <i>ALKA-372-001</i> zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z NCI CTCAE v4.0 i najnowszej wersji MedDRA v.21.0. Wszystkie AEs zgłoszone w okresie raportowania (w tym 30 dni po ostatniej dawce leku) traktowano jako TEAEs.</p> <p>Populacja oceniania w ramach bezpieczeństwa była znacznie większa niż populacja oceniana w ramach skuteczności, ponieważ mogła obejmować chorych z okresem obserwacji &lt;12 miesięcy, chorych uprzednio stosujących inhibitory ROS1, chorych z wynikiem w skali ECOG <math>\geq 2</math> oraz chorych z</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>obecnością biomarkera wykluczającego z oceny skuteczności.</p> <p>Zgony, które nastąpiły w czasie 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku, zdefiniowano jako zgony zaistniałe w trakcie badania.</p> <p>Informacje o zdarzeniach niepożądanych oraz próbki laboratoryjne pobierano podczas wybranych wizyt – w 1. i 15. dniu cyklu 1-3 oraz w 1. dniu cyklu 4. i w każdym kolejnym cyklu.</p> <p>W ramach analizy skuteczności wyróżniono zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia (ang. <i>discontinuation</i>) i przerwania leczenia (ang. <i>interruption</i>) leczenia</p>		

---

### 3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej otrzymane od Wnioskodawcy lub opublikowane na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- *Charakterystykę Produktu Leczniczego Rozlytrek®* [ChPL Rozlytrek®];
- dokument wydany przez FDA [FDA 2019];
- dane z bazy WHO UMC [WHO UMC 2020].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą badania kliniczne w fazie rekrutacji chorych, dla którego szacowana data zebrania ostatecznych wyników dla pierwszorzędowych punktów końcowych to luty 2028 rok. Badanie przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

---

### 3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

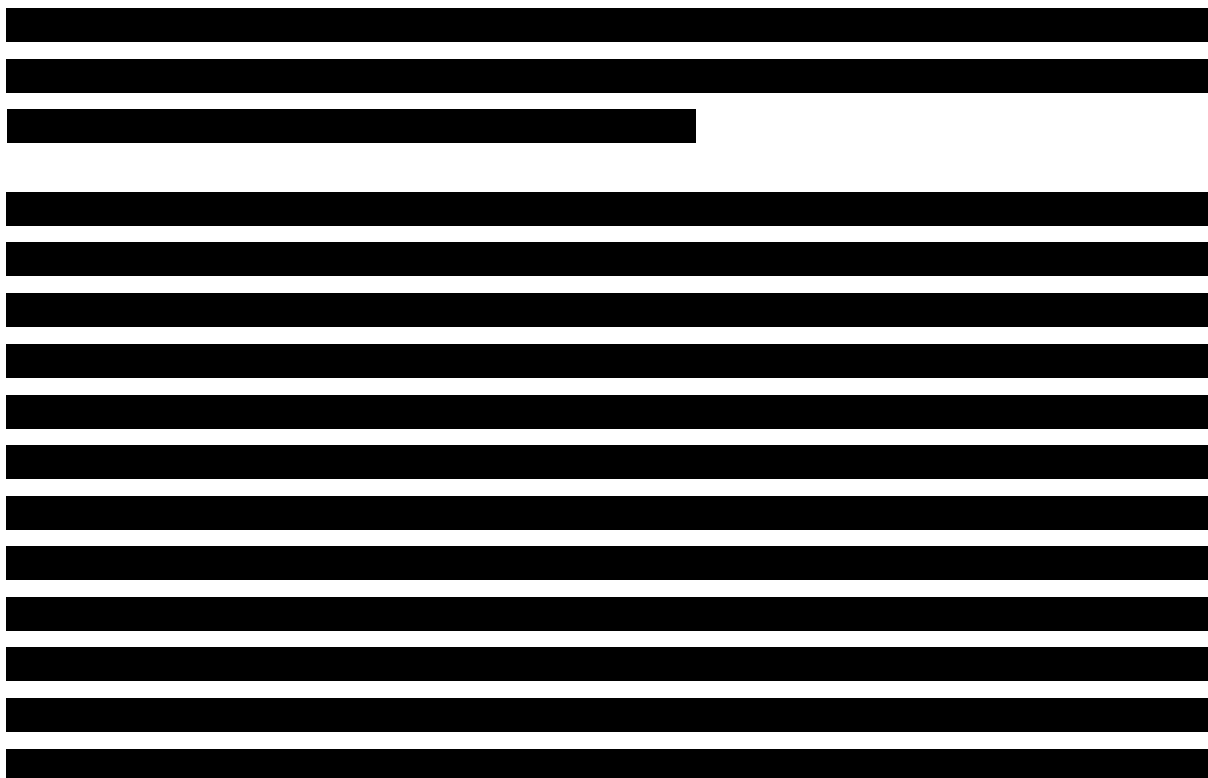
- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Rozlytrek®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9);
- przyjęto założenie, zgodnie z którym jako nadrzędne źródło wyników dot. skuteczności traktowano dane obejmujące najliczniejszą populację tj. 161 chorych. Zgodnie z informacją podaną w dokumencie *EMA 2020* zbiór danych obejmujący 161 chorych jest uważany za bardziej istotny, ponieważ stanowi pełniejszy obraz chorych z ROS1-dodatnim NDRP. Wyniki dla mniejszej liczby chorych (tj. dla 94 lub 53 chorych) uwzględniano w raporcie, jeśli dot. danych niedostępnych dla 161 chorych np. analiz w podgrupach. W przypadku rozbieżności danych w dostępnych źródłach, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnej (*EMA 2020*), komentując ewentualne różnice względem innych wykorzystanych publikacji;
- jako nadrzędne źródło wyników dla oceny bezpieczeństwa traktowano analizę obejmującą najliczniejszą populację chorych, tj. 210 chorych. Wyniki dla mniejszej liczby chorych (tj. dla 134 chorych) uwzględniano w raporcie, jeżeli stanowiły one dane dodatkowe;
- w celu obliczenia parametrów dla zmiennych dychotomicznych (tj. częstości występowania zgonów i częstości występowania PFS) po korekcie o różnice w charakterystyce populacji chorych stosujących ENT względem chorych stosujących KRYZ konieczne było zaokrąglenie liczby zdarzeń/liczby chorych w grupie do liczby całkowitej (program RevMan 5.3 nie umożliwia wprowadzenia liczb dziesiętnych). Zaokrąglenie dokonywano na niekorzyść interwencji badanej. W przypadku zdarzeń, dla których autorzy podali wartość OR (ilorazu szans) odstąpiono od obliczeń własnych;
- nie wykonywano obliczeń parametru NNH/NNT w przypadku porównań pośrednich ze względu na rozbieżności w okresie obserwacji między grupami lub brak informacji o okresie obserwacji;

- wyniki dla bezpieczeństwa ekstrahowano dla populacji chorych z obecnością rearanżacji genu *ROS1*. Nie uwzględniano wyników dotyczących populacji ogólnej (ang. *overall safety*).

### 3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*).

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

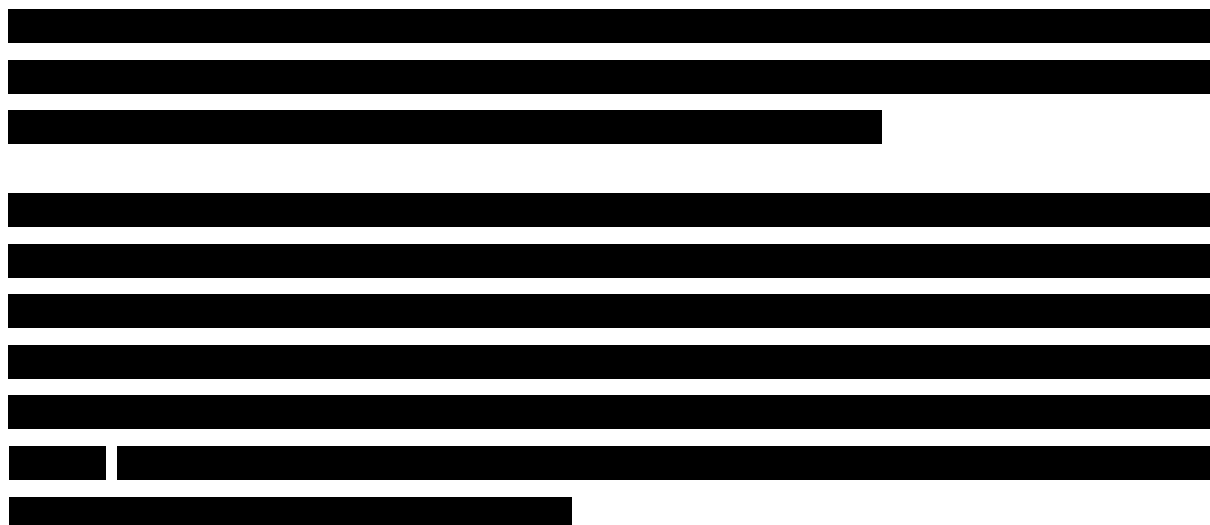
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 4.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie



---

kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest

---

---

2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

---

### 3.9. Ocena skuteczności entrektytibu na podstawie zbiorczej analizy badań jednoramiennych

Na podstawie zbiorczej analizy wyników z badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2* przeprowadzono ocenę skuteczności entrektytibu stosowanego w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu *ROS1*.

Badania *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2* to koszykowe, wielkośrodkowe, otwarte, jednoramienne badania fazy I/III, które prowadzono w populacji chorych z guzami litymi. Do zbiorczej analizy włączono chorych stosujących entrektytib w dawce doustnej 600 mg na dobę, którzy spełnili następujące kryteria: histologicznie potwierdzony, przerzutowy lub nawrotowy, *ROS1*-dodatni niedrobnokomórkowy rak płuca, stan sprawności wg skali ECOG  $\leq 2$ , mierzalna choroba wg kryteriów RECIST 1.1,  $>6$  miesięcy<sup>15</sup> obserwacji od daty podania pierwszej dawki entrektytibu oraz brak wcześniejszej terapii inhibitorami *ROS1*. Wszyscy chorzy zostali poddani ocenie pod kątem obecności zmian w OUN przed rozpoczęciem badania. W poniższym opracowaniu wyników należy przyjąć, że oceny zmian w obrębie OUN na początku badania i w czasie badania dokonywał zaślepiiony, niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, o ile nie wskazano inaczej. W ramach analizy skuteczności możliwe było uwzględnienie dwóch podgrup chorych: chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego na początku badania i chorzy bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego na początku badania.

Jako nadrzędne źródło wyników traktowano analizę obejmującą najliczniejszą populację tj. 161 chorych. Wyniki dla mniejszej liczby chorych (tj. dla 94 lub 53 chorych) uwzględniano w raporcie, jeśli dot. danych niedostępnych w przypadku analiz dla 161 chorych np. wyniki w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na partnera fuzyjnego rearanżacji genu *ROS1*, uprzednio stosowane leczenie czy wiek.

Data odcięcia danych oraz mediana okresu obserwacji dla analiz ze wskazaną liczbą chorych to:

---

<sup>15</sup> okres obserwacji dla 161 chorych wyniósł  $\geq 6$  miesięcy, natomiast dla danych dostępnych dla 53 i 94 chorych okres ten obejmował  $\geq 12$  miesięcy

- 
- 161 chorych: 1.05.2019 r.; 15,8 mies. (95% CI: 14,49; 18,23);
  - 94 chorych: 1.05.2019 r.; 20,3 mies. (95% CI: 19,2; 22,8);
  - 53 chorych: 31.05.2018 r.; 15,54 (95% CI: 14,75; 19,02).

Ocenę skuteczności oparto o następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS);
- odpowiedź na leczenie.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

---

### 3.9.1. Przeżycie całkowite

Punkty końcowe związane z przeżyciem całkowitym chorych stanowiły w zbiorczej analizie badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 kluczowy, drugorzędowy punkt końcowy.

#### 3.9.1.1. Czas przeżycia całkowitego

Ze względu na niewielką liczbę zgonów wśród chorych stosujących ENT mediana czasu przeżycia dla 161 chorych z populacji ogólnej nie została osiągnięta, co może świadczyć na korzyść analizowanej interwencji. Z kolei analiza chorych w podgrupach wykazała, że u chorych z przerzutami do OUN na początku badania (w ocenie badacza) mediana OS wynosiła 28,3 mies., a w podgrupie chorych bez przerzutów mediana OS nie została osiągnięta.

Na podstawie analizy przeprowadzonej dla 94 chorych można stwierdzić, że mediana OS w podgrupie chorych bez przerzutów do OUN na początku badania w ocenie BICR również nie została osiągnięta, podczas gdy w podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania mediana OS wyniosła 28,3 mies.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
**Czas przeżycia całkowitego (OS) na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
				Mediana (95% CI) [mies.]	N
<b>Czas przeżycia całkowitego (OS)</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	OS	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./ <b>N=161</b>	Ogółem	n/o (28,32; n/o)	161
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)		20,3 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./ <b>N=94</b>	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania**	28,3 (16,1; n/o)	34
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania**	n/o (30,8; n/o)	60
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1,		15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./ <b>N=161</b>	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania***	28,3 (16,1; n/o)	56

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
				Mediana (95% CI) [mies.]	N
<i>STARTRK-2</i> (Dziadziuszko 2021)			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania***	n/o (30,8; n/o)	105

\*zintegrowana analiza badań

\*\*obecność przerzutów do OUN na początku badania określany był przez BICR

\*\*\*obecność przerzutów do OUN na początku badania określany był przez badacza

### 3.9.1.2. Częstość występowania zgonów

Częstość występowania zgonów ogółem wśród chorych leczonych entrektytibem wyniosła 23,6%, przy czym w chwili odcięcia danych połowa chorych była leczona co najmniej 15,8 miesiący.

W trakcie trwania badań w żadnej grupie nie wystąpił zgon o podejrzanym związku ze stosowaniem ENT.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
Częstość występowania zgonów na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
				n (%)	N
<b>Częstość występowania zgonów</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	Zgony	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Ogółem	38 (23,6)	161
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)		15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania**	15 (32,6)	46
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania**	23 (20,0)	115
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania***	17 (30,4)	56
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania***	21 (20,0)	105

\*zintegrowana analiza badań

\*\*obecność przerzutów do OUN na początku badania określany był przez BICR

\*\*\*obecność przerzutów do OUN na początku badania określany był przez badacza

### 3.9.1.3. Prawdopodobieństwo przeżycia

Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego, 9-miesięcznego, 12-miesięcznego oraz [REDACTED] przeżycia wśród chorych leczonych ENT było wysokie i wynosiło odpowiednio 91%, 86%, 81% i [REDACTED]. W przypadku analizy w podgrupach chorych otrzymano zbliżone prawdopodobieństwa do tych uzyskanych w populacji ogólnej.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia (OS) na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
				% (95% CI)	N
<b>Prawdopodobieństwo przeżycia (OS)</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Ogółem	91 (87; 96)	161
	Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego OS			86 (81; 92)	161
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS			81 (74; 87)	161
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS		Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania**	87 (78; 96)	56
	Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego OS			80 (69; 91)	56
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS			75 (63; 88)	56
	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS		Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania**	93 (88; 98)	105
	Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego OS			89 (83; 95)	105
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS			84 (76; 91)	105
	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania***	89 (79; 98)	46	
	Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego OS		81 (69; 93)	46	
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS		75 (62; 89)	46	
	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS	Chorzy bez przerzutów	92 (87; 97)	115	



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
				% (95% CI)	N
	Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego OS		do OUN na początku badania***	88 (82; 94)	115
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS			83 (76; 91)	115

\*zintegrowana analiza badań

\*\*obecność przerzutów do OUN na początku badania określany był przez badacza

\*\*\*obecność przerzutów do OUN na początku badania określany był przez BICR

### 3.9.2. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu

Punkty końcowe związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby lub zgonu stanowiły w zbiorczej analizie badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2* kluczowy, drugorzędowy punkt końcowy.

#### 3.9.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

[Redacted text block]

Analiza w podgrupach wskazuje na dłuższą medianę PFS wśród chorych bez przerzutów do OUN na początku badania w porównaniu z chorymi, u których na początku badania występowały przerzuty do OUN wg oceny badacza (mediana PFS wyniosła odpowiednio: 19,0 mies. vs 11,8 mies.) oraz wg oceny BICR (mediana PFS wyniosła odpowiednio 16,8 mies. vs 13,6 mies.)

[Redacted text block]

Mediana czasu IPFS dotycząca zmian śródczaszkowych oceniana wśród w podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania wyniosła 8,3 mies. (chorzy ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi) oraz 12,0 mies. (chorzy ze zmianami mierzalnymi).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Ocena	Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT		
					Mediana (95% CI) [mies.]	N	
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS)</b>							
Badania <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> * (Roche 2020)	PFS	IA	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Ogółem			
Badania <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> * (EMA 2020)					15,7 (11,0; 21,1)	161	
Badania <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> * (Dziadziuszko 2021)		BICR			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania**	11,8 (6,4; 15,7)	56
					Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania**	19,0 (12,0; 29,6)	105
					Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania***	13,6 (7,7; 17,4)	46
		Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania***	16,8 (11,0; 29,6)	115			
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu – ocena w obrębie czaszki (IPFS)</b>							
Badania <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> * (Dziadziuszko 2021)	IPFS	BICR	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	8,3 (6,4; 15,7)	46	
				Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	12,0 (6,2; 19,3)	24	
				Chorzy z przerzutami do OUN niestosujący wcześniej RT lub RT ≥6 mies. przed włączeniem do badania***	8,8 (3,8; 13,8)	26	
				Chorzy z przerzutami do OUN stosujący RT w czasie <6 miesięcy przed włączeniem do badania***	16,1 (6,4; 19,3)	20	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Ocena	Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
					Mediana (95% CI) [mies.]	N
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie OUN lub zgonu (OUN-PFS)</b>						
Badania <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> * ( <i>Dziadziuszko 2021</i> )	OUN-PFS	BICR	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./ <b>N=161</b>	Ogółem	24,8 (16,1; n/o)	161
				Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania**	8,3 (6,4; 15,7)	56
				Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania**	n/o (25,6; n/o)	105
<b>Czas do progresji choroby w obrębie OUN (OUN-PD)</b>						
Badania <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> * ( <i>Roche 2020a</i> )	■	■	■	■	■	■
				■	■	■
				■	■	■

\*zintegrowana analiza badań

\*\*zmiany w OUN na początku badania oceniane przez badacza

\*\*\*zmiany w OUN na początku badania oceniane przez BICR

### 3.9.2.2. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

Analiza w podgrupach dla 161 chorych wskazuje, że częstość występowania zdarzeń związanych z PFS w podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania oraz w podgrupie chorych bez przerzutów na początku badania była zbliżona, tj. 60,7% vs 45,7% – ocena zmian w OUN wg oraz 58,7% vs 47,8% – ocena zmian w OUN wg BICR.

Z kolei odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie progresji choroby lub zgonu w ramach oceny IPFS wyniósł 73,5% w okresie obserwacji wynoszącym 20,3 mies. (mediana).

Analizę częstości występowania progresji choroby w obrębie OUN lub zgonu (OUN-PFS) przeprowadzono dla 161 chorych. Zdarzenia te wystąpiły u 36% chorych w populacji ogółem, w tym u 17,4% chorych stwierdzono zgon, natomiast u 3,7% i 14,9% chorych odnotowano kolejno nową zmianę w obrębie OUN i progresję choroby w obrębie OUN.

Należy zauważyć, że u chorych bez udokumentowanych przerzutów do OUN podczas badań przesiewowych wykonywano obrazowe badanie mózgu tylko wtedy, gdy było to klinicznie wskazane. W związku z powyższym ocena progresji choroby w obrębie OUN wśród tych chorych może być opóźniona. W rezultacie wykrycie progresji choroby w obrębie mózgu mogło być potencjalnie niedoszacowane u chorych bez przerzutów do OUN na początku badania.

Analiza skuteczności interwencji przeprowadzona w populacji liczącej 53 chorych wykazała, że wśród chorych, którzy doświadczyli progresji choroby w czasie badania, u 36% chorych najpierw pojawiła się progresja wewnątrzczaszkowa. W podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania w porównaniu z podgrupą chorych bez przerzutów do OUN na początku badania progresja w obrębie mózgu jako pierwszego ośrodka progresji choroby występowała częściej (65% vs 15%). Natomiast wśród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie ENT, a następnie doświadczyli progresji choroby, mózg stanowił pierwszy ośrodek progresji u 16% chorych. Wśród tych chorych w podgrupie chorych z/bez przerzutów do OUN na początku badania progresję w obrębie OUN jako pierwszą progresję choroby stwierdzono kolejno u 33% vs 8% [EMA 2020].

---

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

---

**Tabela 9.**

**Częstość występowania progresji choroby lub zgonu na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
				n (%)	N
<b>Częstość występowania progresji choroby lub zgonu (PFS)</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2** (EMA 2020)	PFS	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Ogółem	82 (50,9)	161
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2** (Roche 2020)				██████	████
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2** (Dziadziuszko 2021)		15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania*	34 (60,7)	56
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania*	48 (45,7)	105
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania***	27 (58,7)	46
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania***	55 (47,8)	115
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne***	31 (67,4)	46
Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne***	15 (62,5)	24			
<b>Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – ocena w obrębie czaszki (IPFS)</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2** (EMA 2020)	IPFS	20,3 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=94	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania	25 (73,5)	34

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
				n (%)	N
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2** (Dziadziuszko 2021)		15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Chorzy z przerzutami do OUN niestosujący wcześniej RT lub RT ≥6 mies. przed włączeniem do badania***	18 (69,2)	26
			Chorzy z przerzutami do OUN stosujący RT w czasie <6 miesięcy przed włączeniem do badania***	13 (65,0)	20
<b>Częstość występowania progresji choroby w obrębie OUN lub zgonu (OUN-PFS)</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2** (Dziadziuszko 2021)	OUN-PFS	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Ogółem	58 (36,0)	161
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania*	36 (64,3)	56
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania*	22 (21,0)	105
	Zgon		Ogółem	28 (17,4)	161
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania*	9 (16,1)	56
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania*	19 (18,1)	105
	Nowa zmiana w obrębie OUN		Ogółem	6 (3,7)	161
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania*	3 (5,4)	56
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania*	3 (2,9)	105
	Progresja choroby w obrębie OUN		Ogółem	24 (14,9)	161
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania*	24 (42,9)	56



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
				n (%)	N
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania*	0 (0,0)	105
<b>Częstość występowania progresji choroby w obrębie OUN (OUN-PD)</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2** (Roche 2020a)					

\*zmiany w OUN na początku badania oceniane przez badacza

\*\*zintegrowana analiza badań

\*\*\*zmiany w OUN na początku badania oceniane przez BICR

### 3.9.2.3. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego, 9-miesięcznego, 12-miesięcznego i [REDACTED] przeżycia bez progresji choroby lub zgonu wyniosło kolejno 77%, 66%, 55% oraz [REDACTED]. Natomiast prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby w obrębie OUN lub zgonu określono jako 83% (dla 6 miesięcy), 72% (dla 9 miesięcy), 69% (dla 12 miesięcy) i 57% (dla 18-miesięcy).

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (ocena w obrębie czaszki) przedstawiono w podgrupie chorych ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi oraz w podgrupie chorych wyłącznie ze zmianami mierzalnymi. Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego, 9-miesięcznego, 12-miesięcznego i [REDACTED] było zbliżone w obydwu analizowanych podgrupach i wyniosło dla podgrupy ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi oraz podgrupy chorych ze zmianami mierzalnymi odpowiednio 68% i 72% (dla 6 miesięcy), 47% i 50% (dla 9 miesięcy), 44% i 45% (dla 12 miesięcy) oraz [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT		
				% (95% CI)	N	
<b>Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS)</b>						
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziazduszek 2021)	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Ogółem	77 (70; 84)	161	
	Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego PFS			66 (58; 74)	161	
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS			55 (47; 64)	161	
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Roche 2020a)						
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziazduszek 2021)	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS		15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania**	69 (57; 81)	56
	Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego PFS				56 (42; 70)	56
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS				47 (33; 61)	56
	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania**	82 (74; 89)	105
	Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego PFS	72 (62; 81)			105	
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS	60 (50; 70)			105	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
				% (95% CI)	N
	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS		Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania***	71 (57; 84)	46
	Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego PFS			60 (45; 75)	46
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS			51 (35; 67)	46
	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS		Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania***	80 (72; 87)	115
	Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego PFS			69 (60; 78)	115
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS			57 (47; 67)	115
<b>Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu – ocena w obrębie czaszki (IPFS)</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego IPFS	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	68 (54; 82)	46
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	72 (53; 91)	24
	Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego IPFS		Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	47 (32; 63)	46
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	50 (28; 73)	24
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego IPFS		Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	44 (29; 60)	46

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
				% (95% CI)	N
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	45 (22; 67)	24
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Roche 2020a)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie OUN lub zgonu (OUN-PFS)					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Roche 2020a)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie OUN (OUN-PD)					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Roche 2020a)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT		
				% (95% CI)	N	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

\*zintegrowana analiza badań

\*\*zmiany w OUN na początku badania oceniane przez badacza

\*\*\*zmiany w OUN na początku badania oceniane przez BICR

### 3.9.3. Odpowiedź na leczenie

W przypadku zintegrowanej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 złożony pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła obiektywna odpowiedź na leczenie (zdefiniowana jako odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą lub odpowiedzią częściową) – ocena bezpośredniej aktywności przeciwnowotworowej entrektynibu. Czas trwania odpowiedzi na leczenie, czyli ocena czasu aktywności przeciwnowotworowej interwencji badanej również stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Oba punkty końcowe zostały ocenione przez zaślepioną, niezależną komisję zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ORR, ang. *objective response rate* – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi;
- OIRR, ang. *objective intracranial response rate* – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki;
- CR, ang. *complete response* – odpowiedź całkowita;
- ICR, ang. *intracranial complete response* – odpowiedź całkowita – ocena w obrębie czaszki;
- PR, ang. *partial response* – odpowiedź częściowa;
- IPR, ang. *intracranial partial response* – odpowiedź częściowa – ocena w obrębie czaszki;
- SDi, ang. *stable disease* – stabilizacja choroby;
- ISDi, ang. *intracranial stable disease* – stabilizacja choroby – ocena w obrębie czaszki;
- PD, ang. *progressive disease* – progresja choroby;
- IPD, ang. *intracranial progressive disease* – progresja choroby – ocena w obrębie czaszki;
- DOR, ang. *duration of response* – czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- DOIR, ang. *duration of intracranial response* – czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena w obrębie czaszki;
- CBR, ang. *clinical benefit rate* – wskaźnik korzyści klinicznej;
- utrata odpowiedzi;
- niekompletna odpowiedź lub brak progresji choroby;
- niekompletna odpowiedź lub brak progresji choroby – ocena w obrębie czaszki;
- dane brakujące lub odpowiedź niemożliwa do oceny;
- dane brakujące lub odpowiedź niemożliwa do oceny – ocena w obrębie czaszki.

### 3.9.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) entrektytibem odnotowano u 108 (67,1%) chorych. W podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania oraz chorych bez przerzutów do OUN na początku badania odsetek występowania ORR w zależności od oceny wyniósł odpowiednio 62,5-65,2% oraz 67,8-69,5%. **Należy zauważyć, że zgodnie z publikacją *Drilon 2020* częstość występowania odpowiedzi  $\geq 50\%$  świadczy o wyniku istotnym klinicznie. W związku z powyższym u większości chorych stwierdzono klinicznie istotną odpowiedź na leczenie w obrębie zmian docelowych, w tym wśród chorych ze stwierdzonymi przerzutami do OUN na początku badania.**

Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR) oraz chorobę stabilną (SDi) stwierdzono kolejno u 8,7%, 58,4% i 8,7% chorych w populacji ogólnej. Analiza w podgrupie chorych z przerzutami na początku badania oraz w podgrupie chorych bez przerzutów na początku badania (ocena badacza) wskazuje na wystąpienie odpowiedzi na leczenie odpowiednio u 7,1% vs 9,5% w przypadku CR, u 55,4% vs 60,0% w przypadku PR oraz u 7,1% vs 9,5% w przypadku SDi. W przypadku oceny zmian w OUN na początku badania przez BICR uzyskano podobne wyniki, tj. 6,5% vs 9,6% (CR), 58,7 vs 58,3 (PR) oraz 6,5% vs 9,6% (SDi).



Obiektywna odpowiedź śródczaszkowa mierzona w przypadku chorych ze stwierdzonymi przerzutami do OUN na początku badania wystąpiła aż u 19 (79,2%) chorych ze zmianami mierzalnymi.

Odpowiedź na leczenie w podgrupie chorych z rearanżacją genu CD74-ROS1 i chorych bez rearanżacji genu CD74-ROS1 wystąpiła odpowiednio u 85,7% i 65,0%. Natomiast wśród chorych z nieznanym partnerem fuzyjnym rearanżacji genu ROS1 wystąpienie ORR stwierdzono u 83,3%. Większość odpowiedzi na leczenie pojawiła się na wczesnym etapie badania (tzn. występowanie odpowiedzi stwierdzono podczas pierwszej oceny radiologicznej).



---

Interpretacja parametru ORR w wyodrębnionych podgrupach jest utrudniona z powodu ograniczonej liczby chorych. Wśród głównych obserwacji można wymienić występowanie wyższego wskaźnik odpowiedzi u chorych wcześniej nieleczonych w porównaniu z chorymi uprzednio leczonymi terapią systemową lub chemioterapią. Ponadto stwierdzono, że im niższy wynik w skali sprawności ECOG wśród chorych tym niższy odsetek odpowiedzi na leczenie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 11.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT				
				n (%)	N			
<b>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR)</b>								
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021)		15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./ <b>N=161</b>	Ogółem	108 (67,1) <sup>***</sup>	161			
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>**</sup>	35 (62,5)	56			
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>**</sup>	73 (69,5)	105			
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>##</sup>	30 (65,2)	46			
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>##</sup>	78 (67,8)	115			
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (EMA 2020)	ORR	15,54 mies. Data odcięcia: 31.05.2018 r./ <b>N=53</b>	Partner fuzyjny rearanżacji genu <i>ROS1</i>	<i>CD74-ROS1</i>	18 (85,7)	21		
Chorych bez rearanżacji genu <i>CD74-ROS1</i>				13 (65,0)	20			
<i>EZR-ROS1</i>				4 (80,0)	5			
<i>SDC4-ROS1</i>				4 (66,7)	6			
<i>SLC34A2-ROS1</i>				4 (57,1)	7			
<i>TPM3-ROS1</i>				1 (50,0)	2			
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (EMA 2020)					Dawka ENT	Nieznany	10 (83,3)	12
						<RP2D <sup>#</sup>	2 (100,0)	2
						RP2D <sup>#</sup>	37 (78,7)	47
						>RP2D <sup>#</sup>	2 (50,0)	4

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa		ENT	
					n (%)	N
			ECOG	0	19 (95,0)	20
				1	19 (70,4)	27
				2	3 (50,0)	6
			Wcześniejsze leczenie systemowe	Tak	34 (73,9)	46
				Nie	7 (100,0)	7
			Wcześniejsza chemioterapia	Tak	31 (73,8)	42
				Nie	10 (90,9)	11
			Wcześniejsza terapia celowana	Tak	8 (88,9)	9
				Nie	33 (75,0)	44
			Wcześniejsza terapia hormonalna	Tak	1 (100,0)	1
				Nie	40 (76,9)	52
			Wcześniejsza immunoterapia <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	Tak	4 (80,0)	5
				Nie	37 (77,1)	48
			Liczba uprzednio stosowanych terapii systemowych	0	15 (88,2)	17
				1	14 (60,9)	23
				2	5 (100,0)	5
				3	3 (100,0)	3
				4	2 (66,7)	3
				>4	2 (100,0)	2
			Liczba uprzednio stosowanych radioterapii przeciwnowotworowych	0	24 (82,8)	29
1	11 (68,8)	16				
2	2 (100,0)	2				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa		ENT		
					n (%)	N	
				3	3 (60,0)	5	
				>4	1 (100,0)	1	
			Wiek&&&	≥ 18 do <65	33 (78,6)	42	
				≥65	8 (72,7)	11	
			Region zamieszkania&&&	UE	14 (73,7)	19	
				USA	12 (80,0)	15	
				Inne regiony	15 (78,9)	19	
<b>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi– ocena w obrębie czaszki (OIRR)</b>							
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2& (Dziadziuszko 2021)	OIRR	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./ <b>N=161</b>	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne		24 (52,2)	46	
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne		19 (79,2)	24	
			Chorzy z przerzutami do OUN niestosujący wcześniej RT lub RT ≥6 mies. przed włączeniem do badania <sup>##</sup>		12 (46,2)	26	
			Chorzy z przerzutami do OUN stosujący RT w czasie <6 miesięcy przed włączeniem do badania <sup>##</sup>		12 (60,0)	20	
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2& (EMA 2020)	OIRR	20,3 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./ <b>N=94</b>	Status i czas wykonania radioterapii (RT) względem rozpoczęcia leczenia ENT	Brak RT	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	8 (47,1)	17
					Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	7 (77,8)	9
			RT ≤2 mies. od rozpoczęcia leczenia	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	9 (75,0)	12	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa			ENT		
						n (%)	N	
					Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	7 (87,5)	8	
					RT >2 mies. od rozpoczęcia leczenia	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	0 (0,0)	5
						Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	0 (0,0)	1
					Brak RT lub RT >2 mies. od rozpoczęcia leczenia	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	8 (36,4)	22
						Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	7 (70,0)	10
<b>Odpowiedź całkowita (CR)</b>								
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>8</sup> (Dziadziuszko 2021)	CR	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Ogółem			14 (8,7)	161	
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania**			4 (7,1)	56	
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania**			10 (9,5)	105	
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania###			3 (6,5)	46	
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania###			11 (9,6)	115	
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne			8 (17,4)	46	
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne			3 (12,5)	24	
			<i>CD74-ROS1</i>			0 (0,0)	21	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa		ENT	
					n (%)	N
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (EMA 2020)		15,54 mies. Data odcięcia: 31.05.2018 r./N=53	Partner fuzyjny rearanżacji genu ROS1	EZR-ROS1	0 (0,0)	5
				SDC4-ROS1	0 (0,0)	6
				SLC34A2-ROS1	1 (14,3)	7
				TPM3-ROS1	0 (0,0)	2
				Nieznany	2 (16,7)	12
Odpowiedź całkowita – ocena w obrębie czaszki (ICR)						
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (EMA 2020, Roche 2020a)	ICR	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021)			Chorzy z przerzutami do OUN niestosujący wcześniej RT lub RT ≥6 mies. przed włączeniem do badania <sup>##</sup>		5 (19,2)	26
			Chorzy z przerzutami do OUN stosujący RT w czasie <6 miesięcy przed włączeniem do badania <sup>##</sup>		3 (15,0)	20
Odpowiedź częściowa (PR)						
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021)	PR	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Ogółem		94 (58,4)	161
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>##</sup>		27 (58,7)	46
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>##</sup>		67 (58,3)	115
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>**</sup>		31 (55,4)	56
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>**</sup>		63 (60,0)	105
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (EMA 2020)		15,54 mies. Data odcięcia: 31.05.2018 r./N=53	Partner fuzyjny rearanżacji genu ROS1	CD74-ROS1	18 (85,7)	21
				EZR-ROS1	4 (80,0)	5
				SDC4-ROS1	4 (66,7)	6

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT		
				n (%)	N	
			SLC34A2-ROS1	3 (42,9)	7	
			TPM3-ROS1	1 (50,0)	2	
			Nieznany	8 (66,7)	12	
<b>Odpowiedź częściowa – ocena w obrębie czaszki (IPR)</b>						
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021)	IPR	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r. /N=161	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	16 (34,8)	46	
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	16 (66,7)	24	
			Chorzy z przerzutami do OUN niestosujący wcześniej RT lub RT ≥6 mies. przed włączeniem do badania <sup>##</sup>	7 (26,9)	26	
			Chorzy z przerzutami do OUN stosujący RT w czasie <6 miesięcy przed włączeniem do badania <sup>##</sup>	9 (45,0)	20	
<b>Stabilizacja choroby (SDi)</b>						
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021)	SDi	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r. /N=161	Ogółem	14 (8,7)	161	
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>##</sup>	3 (6,5)	46	
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>##</sup>	11 (9,6)	115	
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>**</sup>	4 (7,1)	56	
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>**</sup>	10 (9,5)	105	
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (EMA 2020)	SDi	15,54 mies. Data odcięcia: 31.05.2018 r. /N=53	Partner fuzyjny rearanzacji genu ROS1	CD74-ROS1	0 (0,0)	21
				EZR-ROS1	0 (0,0)	5
				SDC4-ROS1	0 (0,0)	6
				SLC34A2-ROS1	0 (0,0)	7
				TPM3-ROS1	0 (0,0)	2

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa		ENT	
					n (%)	N
				Nieznany	1 (8,3)	12
<b>Stabilizacja choroby – ocena w obrębie czaszki (ISDi)</b>						
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021)	ISDi	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne		0 (0,0)	46
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne		0 (0,0)	24
			Chorzy z przerzutami do OUN niestosujący wcześniej RT lub RT ≥6 mies. przed włączeniem do badania <sup>##</sup>		0 (0,0)	26
			Chorzy z przerzutami do OUN stosujący RT w czasie <6 miesięcy przed włączeniem do badania <sup>##</sup>		0 (0,0)	20
<b>Progresja choroby (PD)</b>						
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021)	PD	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Ogółem		15 (9,3)	161
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>##</sup>		7 (15,2)	46
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>##</sup>		8 (7,0)	115
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>**</sup>		9 (16,1)	56
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>**</sup>		6 (5,7)	105
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (EMA 2020)	PD	15,54 mies. Data odcięcia: 31.05.2018 r./N=53	Partner fuzyjny rearanżacji genu ROS1	CD74-ROS1	1 (4,8)	21
				EZR-ROS1	1 (20,0)	5
				SDC4-ROS1	2 (33,3)	6
				SLC34A2-ROS1	0 (0,0)	7
				TPM3-ROS1	0 (0,0)	2
				Nieznany	0 (0,0)	12
<b>Progresja choroby – ocena w obrębie czaszki (IPD)</b>						



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa		ENT	
					n (%)	N
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021)	IPD	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r. /N=161	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne		5 (10,9)	46
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne		2 (8,3)	24
			Chorzy z przerzutami do OUN niestosujący wcześniej RT lub RT ≥6 mies. przed włączeniem do badania <sup>##</sup>		5 (19,2)	26
			Chorzy z przerzutami do OUN stosujący RT w czasie <6 miesięcy przed włączeniem do badania <sup>##</sup>		0 (0,0)	20
<b>Utrata odpowiedzi</b>						
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021, EMA 2020)	Utrata odpowiedzi	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r. /N=161	Ogółem		48 (44,4) <sup>&amp;&amp;</sup>	108
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021)			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>**</sup>		17 (48,6)	35
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>**</sup>		31 (42,5)	73
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne <sup>**</sup>		13 (54,2)	24
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania – zmiany mierzalne <sup>**</sup>		11 (57,9)	19
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (EMA 2020)	20,3 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r. /N=94	Status i czas wykonania radioterapii (RT) względem rozpoczęcia leczenia	Brak RT	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	5 (62,5)	8
				Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	5 (71,4)	7
			RT ≤2 mies. od	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	6 (66,7)	9

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa		ENT	
					n (%)	N
			rozpoczęcia leczenia	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	5 (71,4)	7
			RT >2 mies. od rozpoczęcia leczenia	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	0 (0,0)	0
				Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	0 (0,0)	0
			Brak RT lub RT >2 mies. od rozpoczęcia leczenia	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	5 (62,5)	8
				Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	5 (71,4)	7
<b>Utrata odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki</b>						
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (EMA 2020)		20,3 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r. / <b>N=94</b>	Ogółem		11 (64,7)	17
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021)	Utrata odpowiedzi	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r. / <b>N=161</b>	Chorzy z przerzutami do OUN niestosujący wcześniej RT lub RT ≥6 mies. przed włączeniem do badania <sup>##</sup>		7 (58,3)	12
			Chorzy z przerzutami do OUN stosujący RT w czasie <6 miesięcy przed włączeniem do badania <sup>##</sup>		6 (50,0)	12
<b>Niekompletna odpowiedź lub brak progresji choroby</b>						
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021)	Niekompletna odpowiedź lub brak progresji choroby	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r. / <b>N=161</b>	Ogółem		10 (6,2)	161
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>##</sup>		2 (4,3)	46
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>##</sup>		8 (7,0)	115
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>**</sup>		2 (3,6)	56
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>**</sup>		8 (7,6)	105

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
				n (%)	N
<b>Niekompletna odpowiedź lub brak progresji choroby – ocena w obrębie czaszki</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021)	Niekompletna odpowiedź lub brak progresji choroby – ocena w obrębie czaszki	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./ <b>N=161</b>	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne.	13 (28,3)	46
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	0 (0,0)	24
			Chorzy z przerzutami do OUN niestosujący wcześniej RT lub RT ≥6 mies. przed włączeniem do badania <sup>##</sup>	8 (30,8)	26
			Chorzy z przerzutami do OUN stosujący RT w czasie <6 miesięcy przed włączeniem do badania <sup>##</sup>	5 (25,0)	20
<b>Dane brakujące lub odpowiedź niemożliwa do oceny</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021)	Dane brakujące lub odpowiedź niemożliwa do oceny*	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./ <b>N=161</b>	Ogółem	14 (8,7)	161
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>##</sup>	4 (8,7)	46
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>##</sup>	10 (8,7)	115
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>**</sup>	6 (10,7)	56
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>**</sup>	8 (7,6)	105
<b>Dane brakujące lub odpowiedź niemożliwa do oceny – ocena w obrębie czaszki</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (Dziadziuszko 2021)	Dane brakujące lub odpowiedź niemożliwa do oceny – ocena w obrębie czaszki*	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./ <b>N=161</b>	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	4 (8,7)	46
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	3 (12,5)	24
			Chorzy z przerzutami do OUN niestosujący wcześniej RT lub RT ≥6 mies. przed włączeniem do badania <sup>##</sup>	1 (3,8)	26
			Chorzy z przerzutami do OUN stosujący RT w czasie <6 miesięcy przed włączeniem do badania <sup>##</sup>	3 (15,0)	20
<b>Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)</b>					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
				n (%)	N
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 <sup>&amp;</sup> (EMA 2020)	CBR	20,3 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=94	Ogółem	70 (74,5)	94
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania	23 (67,6)	34
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania	47 (78,3)	60

\*dane brakujące lub odpowiedź niemożliwa do oceny obejmowały chorych, dla których nie były dostępne skany czaszki po rozpoczęciu badania lub w przypadku braku części skanów czaszki oraz chorych, którzy przegrali leczenie przed wykonaniem skanów czaszki służących do oceny lub potwierdzenia odpowiedzi na leczenie.

\*\*zmiany w OUN na początku badania w ocenie badacza

&zintegrowana analiza badań

&&spośród 48 chorych, którzy utracili odpowiedź na leczenie u 36 (75,0%) chorych odnotowano progresję choroby, natomiast u 12 (25,0%) chorych zgon

&&&dane z treści publikacji (dane niestabelaryzowane)

#RP2D – ang. *recommended Phase 2 dose* – dawka rekomendowana w II fazie badania

##zmiany w OUN na początku badania w ocenie BICR

### 3.9.3.2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu trwania odpowiedzi dla chorych ogółem wyniosła 15,7 mies. W podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania oraz w podgrupie chorych bez przerzutów do OUN na początku badania mediana DOR odpowiada kolejno 14,9 mies. i 24,6 mies. Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi oceniana w obrębie czaszki (DOIR) wśród chorych ze stwierdzonymi przerzutami do OUN na początku badania wyniosła 12,9 mies., zarówno w podgrupie chorych z mierzalnymi i niemierzalnymi zmianami, jak i w podgrupie chorych wyłącznie ze zmianami mierzalnymi.

Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (DOIR) w podgrupie chorych z przerzutami do OUN, którzy nie stosowali wcześniej radioterapii lub stosowali ją  $\geq 6$  miesięcy przed włączeniem do badania wynosiła 8,0 miesięcy. Z kolei w podgrupie chorych z przerzutami do OUN, którzy stosowali radioterapię w czasie krótszym niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania mediana DOIR wynosiła 16,5 miesięcy.

Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (DOIR) w podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania, u których nie wykonano radioterapii (RT) po rozpoczęciu leczenia entrekty nibem wyniósł 11,1 mies, natomiast w podgrupie chorych, u których wykonano radioterapię mózgu w czasie 2 miesięcy od otrzymania pierwszej dawki entrekty nibu mediana ta wyniosła 14,7 mies. W podgrupie chorych, u których nie wykonano RT lub została przeprowadzona powyżej 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia nie osiągnięto mediany DOIR.

Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

---

Tabela 12.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa		ENT		
					Mediana (95% CI) [mies.]	N	
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</b>							
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	DOR	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Ogółem		15,7 (13,9; 28,6)	161 <sup>^^</sup>	
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>^</sup>		14,9 (9,6; 20,5)	56	
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>^</sup>		24,6 (13,9; 34,8)	105	
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania <sup>^^</sup>		14,9 (9,2; 20,5)	46	
			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania <sup>^^</sup>		24,6 (13,9; 34,8)	115	
			Chorzy przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne <sup>^^</sup>		12,9 (7,1; 22;1)	46	
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne <sup>^^</sup>		12,9 (6,8; 22,1)	24	
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena w obrębie czaszki (DOIR)</b>							
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)		15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Chorzy z przerzutami do OUN niestosujący wcześniej RT lub RT ≥6 mies. przed włączeniem do badania <sup>##</sup>		8,0 (6,8; n/o)	12	
			Chorzy z przerzutami do OUN stosujący RT w czasie <6 miesięcy przed włączeniem do badania <sup>##</sup>		16,5 (5,6; n/o)	12	
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (EMA 2020)	DOIR	20,3 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=94	Status i czas wykonania radioterapii (RT) względem rozpoczęcia leczenia	Brak RT	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	11,1 (3,7; n/o)	17
					Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	11,1 (3,7; 12,9)	9
				RT ≤2 mies. od	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	14,7 (5,3; 22,1)	12

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa		ENT		
					Mediana (95% CI) [mies.]	N	
				rozpoczęcia leczenia	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	14,7 (5,3; 22,1)	8
				RT >2 mies. od rozpoczęcia leczenia	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	n/o	5
					Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	n/o	1
				Brak RT lub RT >2 mies. od rozpoczęcia leczenia	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	11,1 (3,7; n/o)	22
					Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	11,1 (3,7; 12,9)	10

^zmiany w OUN na początku badania w ocenie badacza

^^ zmiany w OUN na początku badania w ocenie niezależnej komisji

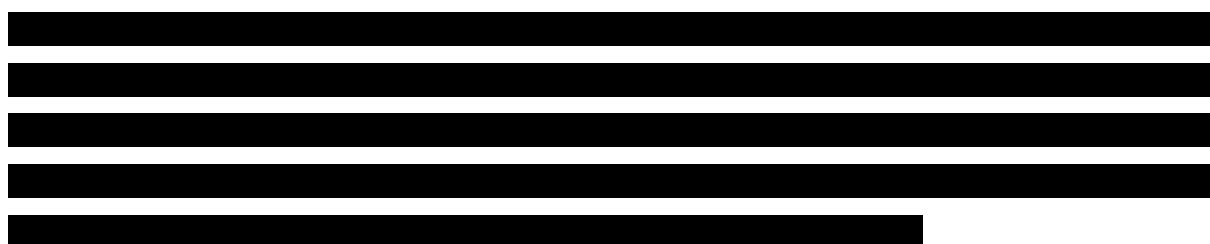
^^^odpowiedź na leczenie stwierdzono u 108 chorych

\*zintegrowana analiza badań

---

### **3.9.3.3. Prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi na leczenie**

Prawdopodobieństwo trwałej 6-miesięcznej, 9-miesięcznej, 12-miesięcznej i 18-miesięcznej odpowiedzi na leczenie wyniosło kolejno 83%, 75%, 63% i 48% w populacji ogólnej. Zbliżone wyniki uzyskano w podgrupach chorych względem statusu występowania zmian w OUN na początku badania.



Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

---



Tabela 13.

Prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi na leczenie na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
				% (95% CI)	N
<b>Prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi na leczenie</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	Prawdopodobieństwo trwałej 6-miesięcznej odpowiedzi na leczenie	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Ogółem	83 (76; 90)	161
	Prawdopodobieństwo trwałej 9-miesięcznej odpowiedzi na leczenie			75 (67; 84)	161
	Prawdopodobieństwo trwałej 12-miesięcznej odpowiedzi na leczenie			63 (53; 73)	161
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (EMA 2020)	Prawdopodobieństwo trwałej 18-miesięcznej odpowiedzi na leczenie			48 (36; 59)	161
	Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)		Prawdopodobieństwo trwałej 6-miesięcznej odpowiedzi na leczenie	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania**	84 (70; 97)
Prawdopodobieństwo trwałej 9-miesięcznej odpowiedzi na leczenie			73 (57; 89)		56
Prawdopodobieństwo trwałej 12-miesięcznej odpowiedzi na leczenie			62 (44; 80)		56
Prawdopodobieństwo trwałej 6-miesięcznej odpowiedzi na leczenie			Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania**	83 (74; 92)	105
Prawdopodobieństwo trwałej 9-miesięcznej odpowiedzi na leczenie				76 (66; 86)	105
Prawdopodobieństwo trwałej 12-miesięcznej odpowiedzi na leczenie				63 (51; 75)	105
Prawdopodobieństwo trwałej 6-miesięcznej odpowiedzi na leczenie		Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania***	84 (70; 99)	46	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana OBS/Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Podgrupa	ENT	
				% (95% CI)	N
	Prawdopodobieństwo trwałej 9-miesięcznej odpowiedzi na leczenie		Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania***	72 (54; 90)	46
	Prawdopodobieństwo trwałej 12-miesięcznej odpowiedzi na leczenie			63 (44; 82)	46
	Prawdopodobieństwo trwałej 6-miesięcznej odpowiedzi na leczenie			82 (74; 91)	115
	Prawdopodobieństwo trwałej 9-miesięcznej odpowiedzi na leczenie			76 (67; 86)	115
	Prawdopodobieństwo trwałej 12-miesięcznej odpowiedzi na leczenie			63 (51; 74)	115
<b>Prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi na leczenie – ocena w obrębie czaszki</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	Prawdopodobieństwo trwałej 6-miesięcznej odpowiedzi na leczenie – ocena w obrębie czaszki	15,8 mies. Data odcięcia: 1.05.2019 r./N=161	Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	77 (58; 95)	46
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	76 (56; 97)	24
	Prawdopodobieństwo trwałej 9-miesięcznej odpowiedzi na leczenie – ocena w obrębie czaszki		Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	61 (39; 82)	46
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	62 (38; 86)	24
	Prawdopodobieństwo trwałej 12-miesięcznej odpowiedzi na leczenie – ocena w obrębie czaszki		Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne	55 (32; 77)	46
			Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne	55 (29; 80)	24
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (ChPL Rozlytrek®, Roche 2020a)					

---

\*zintegrowana analiza badań

\*\*zmiany w OUN na początku badania w ocenie badacza

\*\*\*zmiany w OUN na początku badania w ocenie BICR

---

### 3.10. Ocena skuteczności ENT vs KRYZ – porównanie pośrednie MAIC

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### 3.10.1. Przeżycie całkowite

#### 3.10.1.1. Czas przeżycia całkowitego

[Redacted content]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**  
**Czas przeżycia całkowitego po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC)**

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

\*efektywna liczebność próby po dostosowaniu wyników

---

### 3.10.1.2. Częstość występowania zgonów



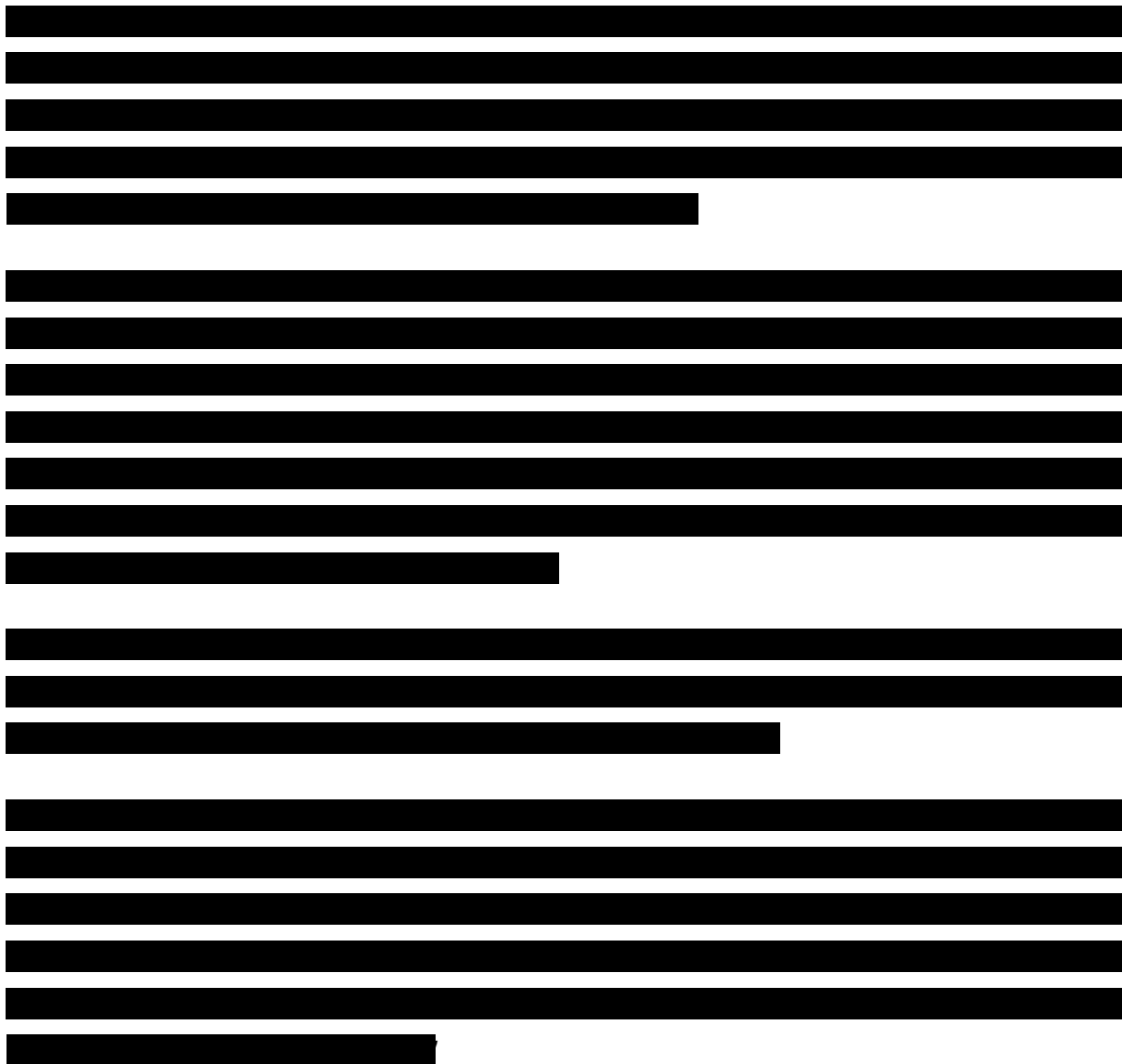
Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.





### 3.10.2. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu

#### 3.10.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

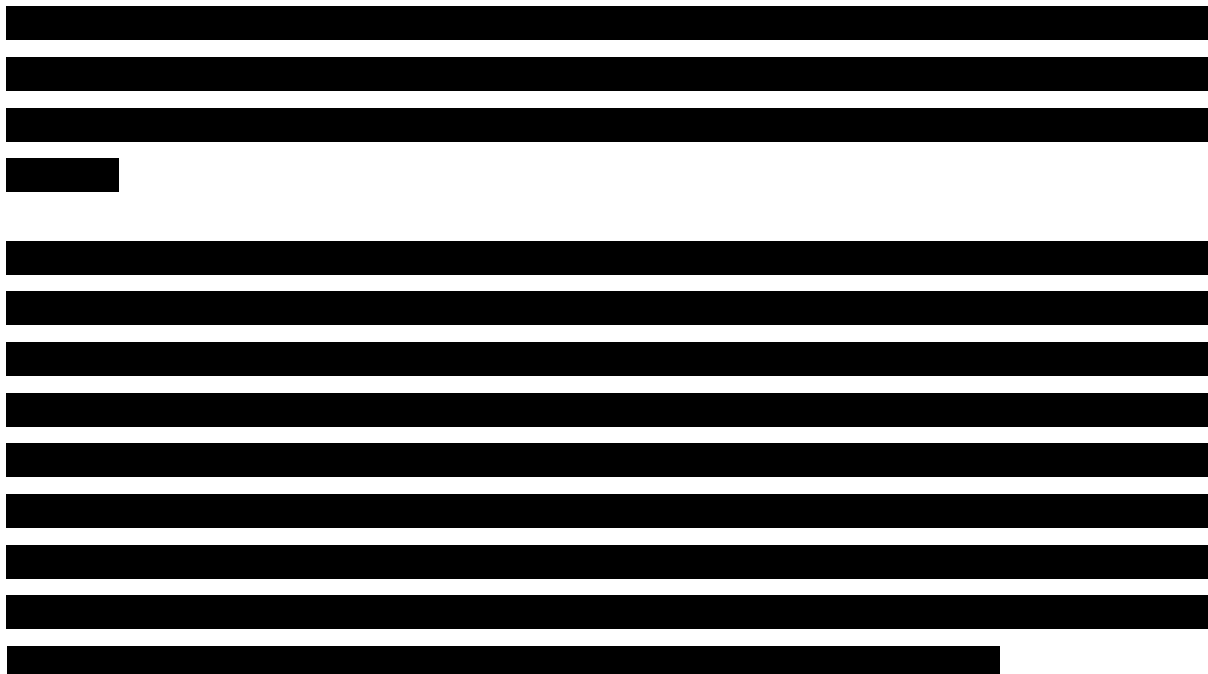


Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.



---

### 3.10.2.2. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu



The table content is completely redacted with black bars.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

---





### **3.11. Ocena skuteczności ENT vs KRYZ– porównanie pośrednie wyników analizy zbiorczej dla ENT względem danych z rejestru dla KRYZ**

Analizę skuteczności ENT względem KRYZ przeprowadzono również na podstawie wyników porównania pośredniego kohorty chorych stosujących kryzotylib w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (dane pochodzące z elektronicznych kart zdrowia)<sup>16</sup> względem chorych włączonych do zbiorczej analizy badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2*.

W analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego badań jednoramiennych z ważeniem efektu interwencji. Należy zauważyć, że na początku badania występowały zaburzenia w charakterystyce chorych pomiędzy w grupą ENT i KRYZ. Do zrównoważenia heterogeniczności między grupami na początku badania wykorzystano wskaźnik skłonności (ang. *propensity score*). Jest to metoda rekomendowana w technicznej dokumentacji *NICE DSU* dotycząca metod porównań pośrednich z wykorzystaniem techniki MAIC [Phillippo 2016]. Na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do analizy badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2* dobrano najbardziej zbliżoną grupę chorych stosujących KRYZ do grupy chorych stosującej ENT. Podczas szacowania wskaźnika skłonności uwzględniono następujące cechy demograficzne chorych: wiek, płeć, rasa/pochodzenie etniczne, status palenia, przerzuty do mózgu oraz wcześniejsze linie leczenia.

Mediana czasu obserwacji dla grupy ENT wyniosła 15,5 miesiąca.

Porównanie pośrednie wykonano względem następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- czas do zakończenia leczenia (TTD).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych rozdziałach.

---

<sup>16</sup> dane pochodziły z bazy *Flatiron Health Analytic Database*

### 3.11.1. Przeżycie całkowite

#### 3.11.1.1. Czas przeżycia całkowitego

Zgodnie z informacją podaną przez autorów analizy mediana czasu do wystąpienia zdarzenia nie została osiągnięta w grupie badanej, co świadczy o małej liczbie zgonów wśród chorych leczonych entrektytibem. Natomiast w grupie chorych stosujących kryzotylib mediana OS wyniosła 18,49 miesiąca.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
**Czas przeżycia całkowitego OS – porównanie pośrednie**

Publikacja	Zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2		Baza danych zawierająca informacje z EHR		HR (95% CI)	IS
	ENT		KRYZ			
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<b>Czas przeżycia całkowitego</b>						
<i>EMA 2020</i>	n/o	53	18,49 (15,1; 19,93)	54	b/d	b/d

### 3.11.1.1. Częstość występowania zgonów

W grupie leczonej entrektynibem zgon odnotowano u 17,0% chorych, natomiast w grupie stosującej kryzotynib u 63% chorych. Różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**

**Częstość występowania zgonów – porównanie pośrednie**

Publikacja	Zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2		Baza danych zawierająca informacje z EHR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	ENT		KRYZ				
	n (%)*	N*	n (%)	N			
EMA 2020	9 (17,0)	53	34 (63,0)	54	0,12 (0,05; 0,30)	-0,46 (-0,62; -0,30)	TAK



### 3.11.2. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu

#### 3.11.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w grupie ENT była dłuższa w porównaniu z grupą KRYZ (19,0 vs 8,82 mies.). Ponadto wartość parametru HR wynosząca 0,439 (95% CI: 0,26; 0,742) świadczy o niższym ryzyku progresji choroby lub zgonu w grupie leczonej entrektytibem w porównaniu z grupą stosującą kryzotylib. **Wynik na korzyść ENT był istotny statystycznie.**

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**

**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu – porównanie pośrednie**

Publikacja	Zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2		Baza danych zawierająca informacje z EHR		HR (95% CI)	IS
	ENT		KRYZ			
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu</b>						
<i>EMA 2020</i>	19,0 (12,2; n/o)	53	8,82 (8,22; 9,9)	54	0,439 (0,26; 0,742)	TAK

### 3.11.2.2. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

Progresja choroby lub zgonu występowała częściej w grupie kontrolnej niż badanej (47,2 % vs 77,8%). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**

**Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – porównanie pośrednie**

Publikacja	Zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2		Baza danych zawierająca informacje z EHR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	ENT		KRYZ				
	n (%)*	N*	n (%)	N			
<b>Częstość występowania progresji choroby lub zgonu</b>							
<i>EMA 2020</i>	25 (47,2)	53	42 (77,8)	54	0,26 (0,11; 0,59)	-0,31 (-0,48; -0,13)	TAK

### 3.11.3. Zakończenie leczenie

#### 3.11.3.1. Czas do zakończenia leczenia

Czas do zakończenia leczenia stanowił w analizie pierwszorzędowy punkt końcowy. Mediana czasu do zakończenia leczenia w grupie ENT była dłuższa w porównaniu z grupą KRYZ (14,61 vs 8,82 mies.). W populacji chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca parametr TTD jest skorelowany z punktem końcowym PFS. W związku z powyższym dłuższa mediana TTD świadczy o wyższej skuteczności entrektynibu względem kryzotylibu.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**  
**Czas do zakończenia leczenia – porównanie pośrednie**

Publikacja	Zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2		Baza danych zawierająca informacje z EHR		HR (95% CI)	IS
	ENT		KRYZ			
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<b>Czas do zakończenia leczenia</b>						
<i>EMA 2020</i>	14,61 (8,29; 23,75)	53	8,82 (8,22; 9,9)	54	0,637 (0,4; 1,015)	NIE

### 3.11.3.2. Częstość zakończenia leczenia

Porównanie pośrednie wskazuje, że w grupie ENT 67,9% chorych zakończyło leczenie, natomiast w grupie KRYZ odsetek ten wyniósł 77,8%. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
**Częstość zakończenia leczenia – porównanie pośrednie**

Publikacja	Zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2		Baza danych zawierająca informacje z EHR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	ENT		KRYZ				
	n (%)*	N*	n (%)	N			
<b>Częstość zakończenia leczenia</b>							
<i>EMA 2020</i>	36 (67,9)	53	42 (77,8)	54	0,61 (0,26; 1,43)	-0,10 (-0,27; 0,07)	NIE

---

### 3.12. Ocena bezpieczeństwa entrektyribu na podstawie zbiorczej analizy badań jednoramiennych

W ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki zintegrowanej analizy jednoramiennych, otwartych badań fazy I. i II. dla entrektyribu (badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2).

Populacja oceniana w ramach bezpieczeństwa entrektyribu była znacznie większa niż populacja oceniana w ramach skuteczności interwencji, ponieważ mogła obejmować chorych z okresem obserwacji <12 miesięcy, chorych uprzednio stosujących inhibitory ROS1, chorych z wynikiem w skali ECOG  $\geq 2$  oraz chorych z obecnością biomarkera wykluczającego z oceny skuteczności.

Jako nadrzędne źródło wyników traktowano analizę obejmującą najliczniejszą populację chorych, tj. 210 chorych. Wyniki dla mniejszej liczby chorych (tj. dla 134 chorych) uwzględniano w raporcie, jeżeli stanowiły one dane dodatkowe (tzn. dane, które nie były dostępne dla 210 chorych). Data odcięcia danych oraz mediana okresu obserwacji dla analiz ze wskazaną liczbą chorych to:

- 210 chorych: 31.10.2018 r.; 7,4 mies. (zakres: 3,6; 14,1);
- 134 chorych: 31.05.2018 r.; 8,3 mies. (zakres: 4,6; 14,6).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

---

### 3.12.1. Zgon

Wśród chorych leczonych entrektytibem nie odnotowano żadnego zgonu związanego z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego, a także żadnego zgonu związanego z leczeniem.

W momencie odcięcia wyników, który odpowiada medianie czasu obserwacji wynoszącej 8,3 mies., zgon wystąpił u 9 (6,7%) chorych. Wszystkie zgony oceniono jako niezwiązane z leczeniem.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

**Tabela 25.**

**Częstość występowania zgonu na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]**	Punkt końcowy	ENT	
			n (%)	N
<b>Zgon***</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zgon ogółem***	9 (6,7)^	134
		Zgon związany ze zdarzeniem niepożądanym	0 (0,0)	134
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Zgon związany z leczeniem	0 (0,0)	210
		Nagły zgon	0 (0,0)	210

\*zintegrowana analiza badań

\*\*mediana czasu leczenia

\*\*\*dane z treści publikacji (dane niestabelaryzowane)

^przyczyną zgonów były: duszność (1 (0,7%) chory), przerzuty do opon mózgowych (2 (1,5%) chorych), zapalenie płuc (1 (0,7%) chory), posocznica (1 (0,7%) chory), wstrząs kardiogeny (1 (0,7%) chory), udar mózgu (1 (0,7%) chory), perforacja jelita grubego (1 (0,7) chory), oraz zator płucny (1 (0,7%) chory)

### 3.12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 11,0% chorych.

Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano: hiperkalemię, hipertriglicydemię, hiperwolemię, odwodnienie, delirium, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia poznawcze, ataksję, dyzartrię, limbiczne zapalenie mózgu, niewydolność serca, ostry zespół wieńcowy, zapalenie mięśnia sercowego, arytmie zatokową, dodatkowe skurcze komorowe serca, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, wymioty, zaburzenia czynności odbytowo-odbytniczej (anorektalnej), biegunkę, wysypkę, ostre uszkodzenie nerek, gorączkę i wzrost stężenie kreatyniny we krwi. Każde z tych zdarzeń wystąpiło u 1 (0,5%) chorego, z wyjątkiem zaburzeń poznawczych (1,0% chorych), wymiotów (1,0% chorych) oraz gorączki, którą odnotowano u 3 (1,4%) chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 26.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r.	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	23 (11,0)	210
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r.	Ogółem	0 (0,0)	210
		Hipogonadyzm	0 (0,0)	210
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r.	Ogółem	4 (1,9)	210
		Hiperkalemia	1 (0,5)	210
		Hipertriglicydemia	1 (0,5)	210
		Hiperwolemia	1 (0,5)	210
		Odwodnienie	1 (0,5)	210
		Hiponatremia	0 (0,0)	210

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
		Hiperurykemia	0 (0,0)	210
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r.	Ogółem	2 (1,0)	210
		Delirium	1 (0,5)	210
		Zmiana stanu psychicznego	1 (0,5)	210
		Stan splątania	0 (0,0)	210
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r.	Ogółem	5 (2,4)	210
		Zaburzenia poznawcze	2 (1,0)	210
		Ataksja	1 (0,5)	210
		Ataksja mózdzkowa	0 (0,0)	210
		Zawroty głowy	0 (0,0)	210
		Dyzartria	1 (0,5)	210
		Limbiczne zapalenie mózgu	1 (0,5)	210
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r.	Ogółem	0 (0,0)	210
		Podwójne widzenie	0 (0,0)	210
		Niewyraźne widzenie	0 (0,0)	210
<b>Zaburzenia serca</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021, EMA 2020)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r./N =210 oraz 8,3 (4,6; 14,6)* Data odcięcia: 31.05.2018 r./N=134	Ogółem	5 (2,4)	210
		Niewydolność serca	1 (0,5)	210
		Ostry zespół wieńcowy	1 (0,5)	210
		Zastoinowa niewydolność serca	0 (0,0)	210
		Zapalenie mięśnia sercowego	1 (0,5)	210
		Arytmia zatokowa	1 (0,5)	210
		Dodatkowe skurcze komorowe serca	1 (0,7)	134
Zatrzymanie akcji serca	0 (0,0)	210		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r.	Ogółem	2 (1,0)	210
		Niedociśnienie	1 (0,5)	210
		Niedociśnienie ortostatyczne	1 (0,5)	210
		Omdlenie	0 (0,0)	210
		Zawał wzgórza	0 (0,0)	210



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r.	Ogółem	0 (0,0)	210
		Obrzęk płuc	0 (0,0)	210
		Duszność	0 (0,0)	210
		Hipoksja	0 (0,0)	210
		Niewydolność układu oddechowego	0 (0,0)	210
		Zapalenie płuc	0 (0,0)	210
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r.	Ogółem	4 (1,9)	210
		Wymioty	2 (1,0)	210
		Zaburzenia czynności odbytowo-odbytniczej (anorektalnej)	1 (0,5)	210
		Biegunka	1 (0,5)	210
		Dysfagia	0 (0,0)	210
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r.	Ogółem	1 (0,5)	210
		Wysypka	1 (0,5)	210
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r.	Ogółem	1 (0,5)	210
		Ostre uszkodzenie nerek	1 (0,5)	210
		Zatrzymanie moczu	0 (0,0)	210
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r.	Ogółem	3 (1,4)	210
		Gorączka	3 (1,4)	210
		Zmęczenie	0 (0,0)	210
		Obrzęk obwodowy	0 (0,0)	210
		Obrzęk	0 (0,0)	210
		Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	210
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r.	Ogółem	1 (0,5)	210
		Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	1 (0,5)	210
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>				

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	n (%)	N
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (Dziadziuszko 2021)	15,8 mies. Data odcięcia: 01.05.2019 r.	Ogółem	0 (0,0)	210
		Upadek	0 (0,0)	210

\*mediana (zakres) [mies.] czasu leczenia (Drilon 2020)

---

### 3.12.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 93,3% chorych spośród 210 chorych analizowanych w publikacji *Dziadziuszko 2021* (data odcięcia danych: 31.10.2018 r.). Niemal wszystkie zdarzenia miały 1. lub 2. stopień nasilenia, a wśród nich najczęściej występowały: zaburzenia smaku (42,9% chorych), zawroty głowy (34,3% chorych) oraz zaparcia (31,4% chorych). Z kolei najczęściej występujące zdarzenia o 3. Stopniu nasilenia to wzrost masy ciała (8,1% chorych), zwiększenie stężenia ALT (3,3% chorych) oraz biegunka (2,9% chorych). Siedmiu (3,3%) chorych doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o 4. stopniu nasilenia.

Zbiorcza analiza badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2* w populacji 134 chorych (data odcięcia danych: 31.05.2018 r.) wskazuje, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 1. i 2. stopniu nasilenia wystąpiły u 79 (59,0%) chorych. Natomiast u 41 (30,6%) chorych odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 3. stopniu nasilenia oraz u 5 (3,7%) chorych zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 4. stopniu nasilenia.

U 33,6% chorych spośród 134 analizowanych chorych wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem skutkowało redukcją dawki, natomiast u 5,2% oraz u 27,6% chorych odpowiednio zakończeniem (ang. *discontinuation*) i przerwaniem (ang. *interruption*) leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

---

Tabela 27.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]*	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENT	
				n (%)	N
<b>ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z LECZENIEM PROWADZĄCE DO ZAKOŃCZENIA LECZENIA</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drillon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania (ang. <i>discontinuation</i> ) leczenia ogółem***	Dowolny	7 (5,2)**	134
<b>ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z LECZENIEM PROWADZĄCE DO PRZERWANIA LECZENIA</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania (ang. <i>interruption</i> ) leczenia ogółem	Dowolny	37 (27,6)	134
<b>ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z LECZENIEM PROWADZĄCE DO REDUKCJI DAWKI</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do redukcji dawki ogółem***	Dowolny	45 (33,6)***	134
<b>ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z LECZENIEM</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	Dowolny	196 (93,3)	210
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drillon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.		1. i 2.	79 (59,0)	134
			3.	41 (30,6)	134
		4.	5 (3,7)	134	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Neutropenia	1. i 2.	5 (2,4)	210
			3.	4 (1,9)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Niedokrwistość	1. i 2.	23 (11,0)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Limbiczne zapalenie mózgu	1. i 2.	0 (0,0)	210
			3.	0 (0,0)	210
			4.	1 (0,5)	210

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]*	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENT			
				n (%)	N		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>							
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Hiperurykemia	1. i 2.	14 (6,7)	210		
			3.	0 (0,0)	210		
			4.	2 (1,0)	210		
		Hipofosfatemia	1. i 2.	3 (1,4)	210		
			3.	1 (0,5)	210		
			4.	0 (0,0)	210		
		Odwodnienie	1. i 2.	0 (0,0)	210		
			3.	2 (1,0)	210		
			4.	0 (0,0)	210		
		Hiperwolemia	1. i 2.	0 (0,0)	210		
			3.	1 (0,5)	210		
			4.	0 (0,0)	210		
		Hipertriglicydemia	1. i 2.	2 (1,0)	210		
			3.	1 (0,5)	210		
			4.	1 (0,5)	210		
		Hiperkalemia	1. i 2.	2 (1,0)	210		
			3.	1 (0,5)	210		
			4.	0 (0,0)	210		
		<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
		Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Dyzartria	1. i 2.	8 (3,8)	210
					3.	1 (0,5)	210
					4.	0 (0,0)	210
				Delirium	1. i 2.	1 (0,5)	210
					3.	1 (0,5)	210
4.	0 (0,0)				210		
Zmiana stanu psychicznego	1. i 2.			0 (0,0)	210		
	3.			1 (0,5)	210		
	4.			0 (0,0)	210		
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>							
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Zawroty głowy	1. i 2.	72 (34,3)	210		
			3.	1 (0,5)	210		
			4.	0 (0,0)	134		
		Zaburzenia smaku	1. i 2.	90 (42,9)	210		
			3.	1 (0,5)	210		
			4.	0 (0,0)	210		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]*	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENT			
				n (%)	N		
		Mioklonie	1. i 2.	0 (0,0)	210		
			3.	1 (0,5)	210		
			4.	0 (0,0)	210		
		Parestezja	1. i 2.	39 (18,6)	210		
			3.	0 (0,0)	210		
			4.	0 (0,0)	210		
		Obwodowa neuropatia czuciowa	1. i 2.	12 (5,7)	210		
			3.	2 (1,0)	210		
			4.	0 (0,0)	210		
		Zaburzenia poznawcze	1. i 2.	12 (5,7)	210		
			3.	1 (0,5)	210		
			4.	0 (0,0)	210		
		Hiperestezja	1. i 2.	14 (6,7)	210		
			3.	1 (0,5)	210		
			4.	0 (0,0)	210		
		<b>Zaburzenia serca</b>					
		Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dzadzziuszko 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Niewydolność serca	1. i 2.	0 (0,0)	210
					3.	1 (0,5)	210
4.	0 (0,0)				210		
Zapalenie mięśnia sercowego	1. i 2.			0 (0,0)	210		
	3.			0 (0,0)	210		
	4.			1 (0,5)	210		
Zmniejszenie objętości frakcji wyrzutowej serca	1. i 2.			0 (0,0)	210		
	3.			1 (0,5)	210		
	4.			0 (0,0)	210		
Ostry zespół wieńcowy	1. i 2.			0 (0,0)	210		
	3.			1 (0,5)	210		
	4.			0 (0,0)	210		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>							
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dzadzziuszko 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Niedociśnienie	1. i 2.	8 (3,8)	210		
			3.	1 (0,5)	210		
			4.	0 (0,0)	210		
		Nadciśnienie	1. i 2.	0 (0,0)	210		
			3.	0 (0,0)	210		
			4.	1 (0,5)	210		
			1. i 2.	4 (1,9)	210		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]*	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENT	
				n (%)	N
		Niedociśnienie ortostatyczne	3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Nadciśnienie	1. i 2.	0 (0,0)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziazduszek 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Niedotlenienie	1. i 2.	0 (0,0)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziazduszek 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Biegunka	1. i 2.	50 (23,8)	210
			3.	6 (2,9)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Zaparcia	1. i 2.	66 (31,4)	210
			3.	0 (0,0)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Wymioty	1. i 2.	28 (13,3)	210
			3.	2 (1,0)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Nudności	1. i 2.	37 (17,6)	210
			3.	2 (1,0)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Zaburzenia anorektalne	1. i 2.	0 (0,0)	210
			3.	0 (0,0)	210
			4.	1 (0,5)	210
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziazduszek 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Świąd	1. i 2.	13 (6,2)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Wysypka	1. i 2.	13 (6,2)	210
			3.	3 (1,4)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Ból skóry	1. i 2.	6 (2,9)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Pokrzywka	1. i 2.	3 (1,4)	210

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]*	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENT	
				n (%)	N
		Rumień	3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
			1. i 2.	1 (0,5)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Ból stawów	1. i 2.	33 (15,7)	210
			3.	2 (1,0)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Ból mięśni	1. i 2.	18 (8,6)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Osłabienie mięśni	1. i 2.	11 (5,2)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Ostre uszkodzenie nerek	1. i 2.	1 (0,5)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Gorączka	1. i 2.	8 (3,8)	210
			3.	2 (1,0)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Zmęczenie	1. i 2.	62 (29,5)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Ataksja	1. i 2.	9 (4,3)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Obrzęk obwodowy	1. i 2.	37 (17,6)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Obrzęk uogólniony	1. i 2.	4 (1,9)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
Opuchlizna obwodowa	1. i 2.	3 (1,4)	210		



Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]*	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENT	
				n (%)	N
		Nadwrażliwość na lek	3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
			1. i 2.	0 (0,0)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
<b>Badania diagnostyczne</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziedziszko 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Podwyższone stężenie AspAT	1.	20 (9,5)	210
			3.	5 (2,4)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Podwyższone stężenie ALAT	1. i 2.	16 (7,6)	210
			3.	7 (3,3)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	1. i 2.	38 (18,1)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Podwyższone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	1. i 2.	4 (1,9)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Podwyższone stężenie fosfokinazy kreatynowej-MB we krwi	1. i 2.	0 (0,0)	210
			3.	0 (0,0)	210
			4.	1 (0,5)	210
		Wydłużony odcinek QT na elektrokardiogramie	1. i 2.	1 (0,7)	210
			3.	2 (1,0)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Obniżona liczba neutrofilii	1. i 2.	6 (2,9)	210
			3.	5 (2,4)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Obniżona liczba limfocytów	1. i 2.	4 (1,9)	210
			3.	2 (1,0)	210
			4.	0 (0,0)	210
Zwiększenie masy ciała	1. i 2.	43 (20,5)	210		
	3.	17 (8,1)	210		
	4.	0 (0,0)	210		
Zmniejszenie masy ciała	1. i 2.	2 (1,0)	210		
	3.	1 (0,5)	210		
	4.	0 (0,0)	210		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]*	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENT	
				n (%)	N
		Podwyższone stężenie amylazy	1. i 2.	3 (1,4)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Hperamylazemia	1. i 2.	0 (0,0)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210
		Podwyższone stężenie troponiny T	1. i 2.	0 (0,0)	210
			3.	1 (0,5)	210
			4.	0 (0,0)	210

\*mediana czasu leczenia (*Drilon 2020, Dziadziuszko 2021*)

\*\*W dokumencie *EMA 2020* liczba chorych wyniosła 6 (4,5%). Nie jest znana przyczyna rozbieżności

\*\*\*W treści publikacji *Drilon 2020* wskazano 46 chorych. Nie jest znana przyczyna rozbieżności.

### 3.12.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 37,3% chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 28.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]*	Punkt końcowy	n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	50 (37,3)	134

\*mediana czasu leczenia (*Drilon 2020*)

---

### 3.12.5. Zdarzenia niepożądane

#### 3.12.5.1. Zdarzenia niepożądane

Według publikacji *Dziadziuszko 2021* zdarzenia niepożądane wystąpiły u większości, tj. 99% chorych.

Wszyscy chorzy leczeni entrektytibem odnotowali co najmniej jedno zdarzenie niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia i przyczynie. Należy zauważyć, że najczęściej raportowano zdarzenia o 1. i 2. stopniu nasilenia.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmują następujące kategorie zdarzeń: zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz wyniki badań diagnostycznych. W ramach poszczególnych kategorii najczęściej występujące zdarzenia to: zaparcia (55,2% chorych), zaburzenia smaku (45,5% chorych), zawroty głowy (41,0% chorych) oraz biegunka (ok. 38% chorych). Pozostałe zdarzenia wystąpiły z częstością nie większą niż 35%.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki wyniosła 34,3%, podczas gdy u 9,0% oraz u 44,8% chorych zdarzenie niepożądane skutkowało odpowiednio zakończeniem (ang. *discontinuation*) i przerwaniem (ang. *interruption*) leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

---

**Tabela 29.**
**Częstość występowania zdarzeń na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 odnotowane u >5% chorych**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]**	Punkt końcowy	ENT	
			n (%)	N
<b>ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Dziadziuszko 2021)	7,4 (3,6; 14,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Zdarzenia niepożądane ogółem	208 (99,0)	210
<b>ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE PROWADZĄCE DO ZAKOŃCZENIA LECZENIA</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia (ang. <i>discontinuation</i> ) leczenia ogółem	12 (9,0)	134
<b>ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE PROWADZĄCE DO PZERWANIA LECZENIA</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania (ang. <i>interruption</i> ) leczenia ogółem	60 (44,8)	134
<b>ZDARZENIE NIEPOŻĄDANE PROWADZĄCE DO REDUKCJI DAWKI</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki ogółem	46 (34,3)	134
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zaburzenia psychiczne prowadzące do redukcji dawki ogółem	3 (2,2)	134
		Depresja	1 (0,7)	134
		Zmiany stanu psychicznego	1 (0,7)	134
		Zmieszanie	1 (0,7)	134
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zaburzenia układu nerwowego prowadzące do redukcji dawki ogółem	20 (14,9)	134
		Zawroty głowy	8 (6,0)	134
		Parestezja	3 (2,2)	134
<b>ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE</b>				

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]**	Punkt końcowy	ENT	
			n (%)	N
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zdarzenia niepożądane ogółem	134 (100,0)	134
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zakażenie dróg moczowych	23 (17,2)	134
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	13 (9,7)	134
		Zapalenie płuc	7 (5,2)	134
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Niedokrwistość	26 (19,4)	134
		Neutropenia	10 (7,5)	134
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Hiperurykemia	20 (14,9)	134
		Zmniejszone łaknienie	12 (9,0)	134
		Hipokaliemia	9 (6,7)	134
		Odwodnienie	8 (6,0)	134
		Hiperkaliemia	7 (5,2)	134
		Hipernatremia	7 (5,2)	134
		Hipofosfatemia	7 (5,2)	134
		Hipokalcemia	7 (5,2)	134
		Hipoalbuminemia	6 (4,5)	134
Hiperglikemia	4 (3,0)	134		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Bezsennaść	9 (6,7)	134
		Stan splątania	8 (6,0)	134
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zaburzenia smaku	61 (45,5)	134
		Zawroty głowy	55 (41,0)	134
		Ból głowy	26 (19,4)	134
		Parestezja	24 (17,9)	134
		Neuropatia obwodowa	17 (12,7)	134
		Hiperestezja	13 (9,7)	134
		Senność	13 (9,7)	134

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]**	Punkt końcowy	ENT	
			n (%)	N
		Zaburzenia poznawcze	11 (8,2)	134
		Zaburzenia równowagi	11 (8,2)	134
		Obwodowa neuropatia czuciowa	10 (7,5)	134
<b>Zaburzenia oka</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Rozmyte widzenie	14 (10,4)	134
		Światłowstręt	9 (6,7)	134
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Niedociśnienie	20 (14,9)	134
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Duszność	42 (31,3)	134
		Kaszel	36 (26,9)	134
		Ból jamy ustnej i gardła	15 (11,2)	134
		Wysięk w jamie opłucnej	9 (6,7)	134
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zaparcia	74 (55,2)	134
		Biegunka	51 (38,1)	134
		Nudności	37 (27,6)	134
		Wymioty	26 (19,4)	134
		Dysfagia	16 (11,9)	134
		Ból brzucha	14 (10,4)	134
		Choroba refluksowa przełyku	10 (7,5)	134
		Ból w nadbrzuszu	8 (6,0)	134
		Niestrawność	7 (5,2)	134
		Suchość w jamie ustnej	6 (4,5)	134
		Wzdęcia	6 (4,5)	134
Wzdęcia brzucha	5 (3,7)	134		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Świąd	16 (11,9)	134
		Wysypka	15 (11,2)	134
		Suchość skóry	12 (9,0)	134
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]**	Punkt końcowy	ENT	
			n (%)	N
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ból mięśni	33 (24,6)	134
		Ból stawów	28 (20,9)	134
		Ból pleców	16 (11,9)	134
		Oslabienie mięśni	15 (11,2)	134
		Ból kończyny	9 (6,7)	134
		Ból mięśniowo-szkieletowy	8 (6,0)	134
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Nietrzymanie moczu	9 (6,7)	134
		Zatrzymanie moczu	7 (5,2)	134
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Obrzęk obwodowy <sup>^^</sup>	42 (31,3)	134
		Zmęczenie	38 (28,4)	134
		Gorączka	27 (20,1)	134
		Astenia	18 (13,4)	134
		Obrzęk obwodowy <sup>^^^</sup>	9 (6,7)	134
		Zaburzenia chodu	7 (5,2)	134
<b>Badania diagnostyczne</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zwiększenie masy ciała	43 (32,1)	134
		Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	30 (22,4)	134
		Podwyższone stężenie AspAT	22 (16,4)	134
		Podwyższone stężenie ALAT	20 (14,9)	134
		Obniżona liczba neutrofilii	10 (7,5)	134
		Obniżona liczba białych krwinek	10 (7,5)	134
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>				
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2* (Drilon 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Upadek	10 (7,5)	134

\*zintegrowana analiza badań

\*\*mediana czasu leczenia (Drilon 2020, Dziadziuszko 2021)

<sup>^</sup>dane z treści publikacji (dane niestabelaryzowane). W publikacji podano informację, że te zdarzenia są domniemanym zbieżnym efektem inhibicji receptorów TRKA, B i C

<sup>^^</sup>ang. oedema peripheral

<sup>^^^</sup>ang. peripheral swelling



### 3.12.5.2. Zdarzenia niepożądane o 3.-5. stopniu nasilenia

Zdarzenia niepożądane o  $\geq 3$  stopniu nasilenia wystąpiły u 61,2% chorych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-5. należą wzrost masy ciała i duszności, odnotowane odpowiednio u 8,2% i 6,7% chorych. Pozostałe zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia występowały nie częściej niż u ok. 4% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

**Tabela 30**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o 3.-5. Stopniu nasilenia na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK 2 odnotowane u  $\geq 2\%$  chorych**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]*	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zdarzenia niepożądane ogółem	$\geq 3$	82 (61,2)	134
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	$\geq 3$	18 (13,4)	134
		Zakażenie dróg moczowych	$\geq 3$	6 (4,5)	134
		Zapalenie płuc	$\geq 3$	5 (3,7)	134
		Sepsa	$\geq 3$	2 (1,5)	134
		Zakażenie płuc	$\geq 3$	2 (1,5)	134
		Zakażenie związane z wyrobem medycznym	$\geq 3$	0 (0,0)	134
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego<sup>81</sup></b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	$\geq 3$	8 (6,0)	134
		Neutropenia	$\geq 3$	5 (3,7)	134
		Niedokrwistość	$\geq 3$	4 (3,0)	134
		Gorączka neutropeniczna	$\geq 3$	0 (0,0)	134
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	$\geq 3$	13 (9,7)	134
		Hipokaliemia	$\geq 3$	3 (2,2)	134
		Hipofosfatemia	$\geq 3$	2 (1,5)	134
		Hiperurykemia	$\geq 3$	2 (1,5)	134
		Hiponatremia	$\geq 3$	1 (0,7)	134
		Hiperglikemia	$\geq 3$	1 (0,7)	134

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]*	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
		Niedobór albumin we krwi	≥3	1 (0,7)	134
		Hipokalcemia	≥3	0 (0,0)	134
		Zmniejszony apetyt	≥3	0 (0,0)	134
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	≥3	4 (3,0)	134
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	≥3	21 (15,7)	134
		Omdlenie	≥3	4 (3,0)	134
		Hipersomnia	≥3	0 (0,0)	134
<b>Zaburzenia serca</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	≥3	5 (3,7)	134
		Wysięk osierdziowy	≥3	2 (1,5)	134
		Zatrzymanie krążenia i oddechu	≥3	0 (0,0)	134
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	≥3	11 (8,2)	134
		Niedociśnienie	≥3	3 (2,2)	134
		Nadciśnienie	≥3	3 (2,2)	134
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	≥3	20 (14,9)	134
		Duszność	≥3	9 (6,7)	134
		Zatorowość płucna	≥3	5 (3,7)	134
		Wysięk w opłucnej	≥3	4 (3,0)	134
		Niedotlenienie	≥3	3 (2,2)	134
		Ostra niewydolność oddechowa	≥3	0 (0,0)	134
		Niewydolność oddechowa	≥3	0 (0,0)	134
		Obrzęk płuc	≥3	0 (0,0)	134
		Kaszel	≥3	0 (0,0)	134
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	≥3	8 (6,0)	134
		Biegunka	≥3	4 (3,0)	134
		Ból brzucha	≥3	1 (0,7)	134
		Zaparcie	≥3	0 (0,0)	134
		Dysfagia	≥3	0 (0,0)	134
		Zwężenie przetyku	≥3	0 (0,0)	134

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]*	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	≥3	0 (0,0)	134
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	≥3	5 (3,7)	134
		Wysypka	≥3	3 (2,2)	134
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	≥3	7 (5,2)	134
		Ból mięśniowy	≥3	3 (2,2)	134
		Ból pleców	≥3	2 (1,5)	134
		Ból kończyn	≥3	0 (0,0)	134
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	≥3	1 (0,7)	134
		Ostre uszkodzenie nerek	≥3	0 (0,0)	134
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	≥3	6 (4,5)	134
		Zmęczenie	≥3	2 (1,5)	134
		Astenia	≥3	0 (0,0)	134
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	≥3	4 (3,0)	134
		Złamanie kości udowej	≥3	0 (0,0)	134
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ogółem	≥3	27 (20,1)	134
		Wzrost masy ciała	≥3	11 (8,2)	134
		Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	≥3	4 (3,0)	134
		Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (AIAT)	≥3	5 (3,7)	134
		Zmniejszona liczba neutrofilii	≥3	3 (2,2)	134
		Zmniejszona liczba limfocytów	≥3	2 (1,5)	134
		Zwiększenie poziomu lipazy	≥3	1 (0,7)	134
		Zwiększenie poziomu amylazy	≥3	1 (0,7)	134
		Zmniejszenie liczby płytek krwi	≥3	0 (0,0)	134

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]*	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
		Zmniejszenie masy ciała	≥3	0 (0,0)	134
		Wzrost stężenia transferazy gamma-glutamylowej	≥3	0 (0,0)	134
		Zmniejszenie liczby białych krwinek	≥3	0 (0,0)	134

\*mediana czasu leczenia (*Drilon 2020*)

### 3.12.5.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)

Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia obejmują następujące kategorie zdarzeń: zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz wyniki badań diagnostycznych.

W tabeli poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

**Tabela 31.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 odnotowane u  $\geq 10\%$  chorych**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]*	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENT	
				n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	7,4 (0,0; 42,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Zakażenie dróg moczowych	Dowolny	30 (14,3)	210
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	7,4 (0,0; 42,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Niedokrwistość	Dowolny	45 (21,4)	210
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	7,4 (0,0; 42,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Zmniejszone łaknienie	Dowolny	20 (9,5)	210
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	7,4 (0,0; 42,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Zaburzenia smaku	Dowolny	98 (46,7)	210
		Zawroty głowy	Dowolny	90 (42,9)	210
		Parestezja	Dowolny	44 (21,0)	210
		Ból głowy	Dowolny	38 (18,1)	210
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	7,4 (0,0; 42,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Niedociśnienie	Dowolny	27 (12,9)	210
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	7,4 (0,0; 42,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Duszność	Dowolny	62 (29,5)	210
		Kaszel	Dowolny	48 (22,9)	210
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]*	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENT	
				n (%)	N
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	7,4 (0,0; 42,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Zaparcia	Dowolny	103 (49,0)	210
		Biegunka	Dowolny	75 (35,7)	210
		Nudności	Dowolny	58 (27,6)	210
		Wymioty	Dowolny	46 (21,9)	210
		Dysfagia	Dowolny	26 (12,4)	210
		Ból brzucha	Dowolny	18 (8,6)	210
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	7,4 (0,0; 42,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Ból mięśni	Dowolny	48 (22,9)	210
		Ból stawów	Dowolny	43 (20,5)	210
		Oslabienie mięśni	Dowolny	25 (11,9)	210
		Ból pleców	Dowolny	19 (9,0)	210
		Ból kończyny	Dowolny	15 (7,1)	210
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	7,4 (0,0; 42,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Zmęczenie	Dowolny	84 (40,0)	210
		Obrzęk obwodowy^^	Dowolny	69 (32,9)	210
		Gorączka	Dowolny	38 (18,1)	210
<b>Badania diagnostyczne</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	7,4 (0,0; 42,1) Data odcięcia: 31.10.2018 r.	Zwiększenie masy ciała	Dowolny	70 (33,3)	210
		Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	Dowolny	54 (25,7)	210
		Podwyższone stężenie AspAT	Dowolny	32 (15,2)	210
		Podwyższone stężenie ALAT	Dowolny	30 (14,3)	210

\*czas leczenia zdefiniowany jako czas od otrzymania pierwszej do ostatniej dawki leku

### 3.12.5.4. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*) nie zostały zdefiniowane *a priori* na poziomie protokołu. Wybrane zdarzenia niepożądane zostały określone przez Wnioskodawcę na podstawie wcześniejszego doświadczenia klinicznego, mechanizmu działania leku oraz profilu bezpieczeństwa leków o podobnym działaniu.

W obrębie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania u większości chorych wystąpiły zdarzenia o 1. lub 2. stopniu nasilenia. Jedynymi zdarzeniem o dowolnym stopniu nasilenia, które występowały u  $\geq 10\%$  chorych była parestesja (17,9% chorych) oraz neuropatia obwodowa (12,7% chorych).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

**Tabela 32.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2\***

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]**	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENT	
				n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami poznawczymi</b>					
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Zaburzenia poznawcze	Dowolny	11 (8,2)	134
			1.	5 (3,7)	134
			2.	4 (3,0)	134
			3.	2 (1,5)	134
		Stan splątania	Dowolny	8 (6,0)	134
			1.	4 (3,0)	134
			2.	3 (2,2)	134
			3.	1 (0,7)	134
		Zaburzenia koncentracji	Dowolny	6 (4,5)	134
			1.	6 (4,5)	134
			3.	0 (0,0)	134
		Zaburzenia pamięci	Dowolny	9 (6,7)	134
			1.	8 (6,0)	134
			2.	1 (0,7)	134
		Amnezja	Dowolny	5 (3,7)	134
			1.	5 (3,7)	134

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]**	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENT			
				n (%)	N		
		Zmiana stanu psychicznego	Dowolny	2 (1,5)	134		
			1.	0 (0,0)	134		
			3.	2 (1,5)	134		
		Zaburzenia psychiczne	Dowolny	1 (0,7)	134		
			1.	0 (0,0)	134		
			2.	0 (0,0)	134		
			3.	1 (0,7)	134		
		Halucynacje	Dowolny	2 (1,5)	134		
			1.	2 (1,5)	134		
			2.	0 (0,0)	134		
		Delirium	Dowolny	1 (0,7)	134		
			1.	0 (0,0)	134		
			3.	1 (0,7)	134		
		Omamy wzrokowe	Dowolny	0 (0,0)	134		
			1.	0 (0,0)	134		
		<b>Zdarzenia niepożądane związane z czuciową neuropatią obwodową</b>					
		Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Neuropatia obwodowa	Dowolny	17 (12,7)	134
					1.	4 (3,0)	134
2.	3 (2,2)				134		
Obwodowa neuropatia czuciowa	Dowolny			10 (7,5)	134		
	1.			5 (3,7)	134		
	2.			4 (3,0)	134		
Obwodowa neuropatia ruchowa	Dowolny			1 (0,7)	134		
	1.			0 (0,0)	134		
	2.			1 (0,7)	134		
Nerwoból	Dowolny			2 (1,5)	134		
	1.			2 (1,5)	134		
<b>Zdarzenia niepożądane związane z dysestezją</b>							
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Parestesja	Dowolny	24 (17,9)	134		
			1.	17 (12,7)	134		
			2.	7 (5,2)	134		
		Przeczulica	Dowolny	13 (9,7)	134		
			1.	12 (9,0)	134		
			3.	1 (0,7)	134		
		Niedoczulica	Dowolny	10 (7,5)	134		



Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]***	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENT		
				n (%)	N	
			1.	8 (6,0)	134	
			2.	2 (1,5)	134	
			Dyssestezja	Dowolny	2 (1,5)	134
			1.	2 (1,5)	134	
<b>Zdarzenia niepożądane związane z ataksją (niezbornością ruchową)</b>						
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Ataksja	Dowolny	7 (5,2)	134	
			1.	3 (2,2)	134	
			2.	3 (2,2)	134	
			3.	1 (0,7)	134	
		Zaburzenie równowagi	Dowolny	11 (8,2)	134	
			1.	11 (8,2)	134	
			2.	0 (0,0)	134	
		Zaburzenia chodu	Dowolny	7 (5,2)	134	
			1.	5 (3,7)	134	
			2.	2 (1,5)	134	
<b>Zdarzenia niepożądane związane z omdleniem</b>						
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Omdlenie	Dowolny	5 (3,7)	134	
			1.	1 (0,7)	134	
			2.	0 (0,0)	134	
			3.	4 (3,0)	134	
<b>Zdarzenia niepożądane związane z zastoinową niewydolnością serca</b>						
Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (EMA 2020)	8,3 (4,6; 14,6) Data odcięcia: 31.05.2018 r.	Obniżona frakcja wyrzutowa	Dowolny	1 (0,7)	134	
			2.	0 (0,0)	134	
			3.	1 (0,7)	134	
		Obrzęk płuc	Dowolny	0 (0,0)	134	
			1.	0 (0,0)	134	
			3.	0 (0,0)	134	
		Niewydolność serca	Dowolny	2 (1,5)	134	
			1.	1 (0,7)	134	
			3.	1 (0,7)	134	
		Zastoinowa niewydolność serca	Dowolny	1 (0,7)	134	
			2.	1 (0,7)	134	
			3.	0 (0,0)	134	
		Ostra niewydolność prawej komory	Dowolny	0 (0,0)	134	
			3.	0 (0,0)	134	
		Wstrząs kardiogeny**	Dowolny	1 (0,7)	134	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies]***	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ENT	
				n (%)	N
		Przewlekła niewydolność prawej komory	Dowolny	0 (0,0)	134
			2.	0 (0,0)	134

\*W raporcie zdarzenia niepożądane przedstawiono w podziale na kategorie wg słownika MedDRA. W niniejszej tabeli zachowano podział zgodny z dokumentem EMA 2020.

\*\*Charakter i przebieg kliniczny wstrząsu kardiogenego prowadzącego do zgonu o stopniu nasilenia równym 5 nie odpowiada zastoinowej niewydolności serca, dlatego został wykluczony ze zdarzeń związanych z zastoinową niewydolnością serca

\*\*\*mediana czasu leczenia (Drilon 2020)

---

### 3.1. Ocena bezpieczeństwa ENT vs KRYZ – porównanie pośrednie MAIC

[Redacted content]

Wyniki zaprezentowano w poniższym rozdziale.

---

### 3.1.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia

[Redacted text block]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 33.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC)

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

[Redacted text block]

---

## 3.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Rozlytrek®;
- FDA 2019;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

### 3.2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 3.2.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### Skuteczność w różnych rodzajach nowotworów

Korzyści ze stosowania produktu Rozlytrek® zostały określone w badaniach jednoramiennych, które oceniały stosunkowo niewielką próbę chorych z nowotworami wykazującymi fuzję genu NTRK. Korzystne działanie produktu Rozlytrek® wykazano na podstawie całkowitego odsetka odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi w ograniczonej liczbie rodzajów nowotworów. Działanie leku może się ilościowo różnić w zależności od rodzaju nowotworu, a także w zależności od współistniejących zmian genomowych. Z tego powodu produkt Rozlytrek® powinien być stosowany wyłącznie wtedy, gdy brak zadowalających opcji terapeutycznych (np. dla których nie określono korzyści klinicznych lub gdy wykorzystano te opcje terapeutyczne).

##### Zaburzenia poznawcze

W badaniach klinicznych z produktem Rozlytrek® zgłaszano zaburzenia poznawcze, w tym splątanie, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia pamięci i halucynacje. U chorych w wieku powyżej 65 lat takie zdarzenia występowały częściej niż u młodszych chorych. Należy monitorować chorych pod kątem przedmiotowych objawów zmian poznawczych.

W zależności od nasilenia zaburzeń poznawczych leczenie produktem Rozlytrek® należy zmodyfikować.

Należy poinformować chorych o możliwości wystąpienia zmian poznawczych podczas leczenia produktem Rozlytrek®. Należy pouczyć chorych, by do czasu ustąpienia objawów nie prowadzili pojazdów ani nie używali maszyn, jeśli wystąpią u nich zaburzenia poznawcze.

---

---

## Złamania

Złamania zgłaszano u 21,9% (7/32) chorych należących do populacji dzieci i młodzieży leczonych produktem Rozlytrek® w badaniach klinicznych. Złamania kości zgłaszano u chorych poniżej 12. roku życia i zlokalizowane były w kończynie dolnej (z tendencją do biodra, kości udowej i kości piszczelowej). Złamania kości u chorych należących do populacji dzieci i młodzieży zwykle wystąpiły przy minimalnym urazie lub bez związku z urazem. U trzech chorych wystąpiło więcej niż jedno złamanie, a u 3 przerwano leczenie produktem Rozlytrek® z powodu złamania. Wszyscy chorzy kontynuowali leczenie produktem Rozlytrek®, a wszystkie przypadki złamania, z wyjątkiem jednego, zostały wyleczone.

Stan chorych z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi złamań (np. bólem, nieprawidłowym chodem, zmianami ruchomości, deformacją) powinien zostać szybko poddany ocenie.

## Hiperurykemia

U chorych leczonych entrektynibem obserwowano przypadki hiperurykemii. Stężenie kwasu moczowego w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek®, a następnie badać okresowo w trakcie leczenia. Chorych należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperurykemii. Zależnie od wskazań klinicznych, należy rozpocząć podawanie produktów leczniczych zmniejszających stężenie moczanów i wstrzymać stosowanie produktu Rozlytrek® w związku z występowaniem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperurykemii. Dawkę produktu Rozlytrek® należy zmodyfikować w zależności od nasilenia tego zaburzenia.

## Zastoinowa niewydolność serca

W badaniach klinicznych z produktem Rozlytrek® zgłaszano występowanie zastoinowej niewydolności serca (ang. *congestive heart failure*, CHF). Działania te obserwowano u chorych z występowaniem choroby serca w wywiadzie lub bez występowania choroby serca w wywiadzie i ustępowały one pod wpływem leczenia lekami moczopędnymi i (lub) zmniejszenia dawki/przerwania leczenia produktem Rozlytrek®.

U chorych z objawami lub znanymi czynnikami ryzyka zastoinowej niewydolności serca przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek® należy ocenić frakcję wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF). Chorzy otrzymujący produkt Rozlytrek® powinni

---

---

być starannie monitorowani, a osoby z klinicznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zastoinowej niewydolności serca, w tym z dusznością lub obrzękiem, należy poddać ocenie i leczyć stosownie do sytuacji klinicznej.

W zależności od nasilenia zastoinowej niewydolności serca, leczenie produktem Rozlytrek® należy zmodyfikować.

#### Wydłużenie odstępu QTc

U chorych leczonych produktem Rozlytrek® w badaniach klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu QTc.

Należy unikać stosowania produktu Rozlytrek® u chorych z odstępem QTc dłuższym niż 450 ms w stanie wyjściowym, u chorych z zespołem wrodzonego długiego odstępu QTc oraz u chorych przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. U chorych z zaburzeniami stężenia elektrolitów, należy wyrównać poziom elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek®.

Należy unikać stosowania produktu Rozlytrek® u chorych, u których występują zaburzenia równowagi elektrolitowej lub poważna choroba serca, w tym niedawno przebyty zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dusznica bolesna i bradyarytmie. Jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, potencjalne korzyści płynące z zastosowania produktu Rozlytrek® u chorego z którymkolwiek z tych schorzeń przewyższają potencjalne ryzyko, należy zastosować dodatkowe monitorowanie i rozważyć konsultację ze specjalistą.

Zaleca się wykonanie badania EKG i stężenia elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia oraz po upływie 1 miesiąca leczenia produktem Rozlytrek®. Zaleca się również okresowe monitorowanie zapisu EKG i stężenia elektrolitów przez cały okres trwania leczenia produktem Rozlytrek® zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

W zależności od nasilenia wydłużenia odstępu QTc, leczenie produktem Rozlytrek® należy zmodyfikować.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt Rozlytrek® może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy lek jest przyjmowany przez kobiety w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody

---

antykoncepcji podczas leczenia i przez okres do 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Rozlytrek®. Partnerzy kobiet w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez okres 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

### Interakcje lekowe

Jednoczesne podawanie produktu Rozlytrek® i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A powoduje zwiększenie stężenia entrektytibu w osoczu, co może powodować zwiększenie częstości lub ciężkości działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Rozlytrek® oraz silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A u chorych dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. U chorych dorosłych, jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy zmniejszyć dawkę produktu Rozlytrek®.

Podczas leczenia produktem Rozlytrek® należy unikać spożywania grejpfrutów i produktów otrzymywanych z grejpfrutów.

Jednoczesne podawanie produktu Rozlytrek® z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A lub P-gp zmniejsza stężenie entrektytibu w osoczu, co może prowadzić do obniżenia skuteczności produktu Rozlytrek® i dlatego należy tego unikać.

### Nietolerancja laktozy

Rozlytrek® zawiera laktozę. Chorzy z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

### Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

Rozlytrek® 200 mg kapsułki twarde zawiera barwnik żółcień pomarańczową FCF (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### **Wpływ entrektytibu na inne produkty lecznicze**

#### Wpływ entrektytibu na substraty CYP

Entrektytib jest słabym inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne podawanie chorym 600 mg entrektytibu raz na dobę oraz doustnie midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A),



zwiększyło AUC midazolamu o około 50%, ale zmniejszyło  $C_{max}$  midazolamu o 21%. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania entrektytibu i wrażliwych substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyzaprydu, cyklosporyny, ergotaminy, fentanylu, pimozydu, chinidyny, takrolimusu, alfentanylu i sirolimusu) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

#### Wpływ entrektytibu na substraty P-gp

Dane in vitro sugerują, że entrektytib może wywierać hamujące działanie na glikoproteiny P (P-gp).

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 600 mg entrektytibu z digoksyną (wrażliwym substratem P-gp), zwiększyło  $C_{max}$  digoksyny o 28% i AUC o 18%. Klirens nerkowy digoksyny był podobny w grupie otrzymującej samą digoksynę i otrzymującej digoksynę jednocześnie z entrektytibem, wskazując na minimalny wpływ entrektytibu na klirens nerkowy digoksyny.

Wpływu entrektytibu na wchłanianie digoksyny nie uważa się za klinicznie istotny, ale nie wiadomo, czy wpływ entrektytibu może być większy w przypadku bardziej wrażliwych doustnych substratów P-gp takich jak etaksylan dabigatranu.

#### Wpływ entrektytibu na substraty BCRP

W badaniach in vitro obserwowano działanie hamujące na BCRP.

Istotność kliniczna tego hamowania jest nieznana, jednak należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania wrażliwych substratów BCRP (np. metotreksatu, mitoksantronu, topotekanu, lapatynibu) i entrektytibu ze względu na ryzyko zwiększonego wchłaniania.

#### Wpływ entrektytibu na substraty innych transporterów

Dane z badań in vitro wskazywały, że entrektytib może wywierać słabe działanie hamujące na polipeptyd transportujący aniony organiczne (ang. organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1. Istotność kliniczna takiego hamowania jest nieznana, jednak należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania wrażliwych substratów OATP1B1 (np. atorwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny, repaglinidu, bozentanu) jednocześnie z entrektytibem ze względu na ryzyko zwiększonego wchłaniania.

---

### Wpływ entrektynibu na substraty enzymów regulowanych PXR

Badania in vitro wskazują, że entrektynib może indukować enzymy regulowane przez receptor pregnanu X (ang. *pregnane X receptor*, PXR) (np. rodzinę CYP2C i UGT). Jednoczesne stosowanie entrektynibu z substratami CYP2C8, CYP2C9 lub CYP2C19 (np. repaglinidem, warfaryną, tolbutamidem lub omeprazolem) może zmniejszyć ich ekspozycję

### Doustne środki antykoncepcyjne

Obecnie nie wiadomo czy entrektynib może obniżać skuteczność działających systemowo hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego kobiety stosujące działające systemowo hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierowe metody mechaniczne.

### **Wpływ innych produktów leczniczych na entrektynib**

Dane z badań in vitro wskazują, że CYP3A4 jest głównym enzymem pośredniczącym w metabolizmie entrektynibu i powstawaniu jego najważniejszego aktywnego metabolitu M5.

### Wpływ induktorów CYP3A lub P-gp na entrektynib

Jednoczesne podawanie wielokrotnych doustnych dawek ryfampicyny będącej silnym induktorem CYP3A z pojedynczą doustną dawką entrektynibu zmniejszało  $AUC_{inf}$  entrektynibu o 77%, a  $C_{max}$  o 56%.

Należy unikać jednoczesnego podawania entrektynibu z induktorami CYP3A lub P-gp (w tym, m.in., karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, ryfabutyną, ryfampicyną, dziurawcem – *Hypericum perforatum*, apalutamidem, rytonawirem).

### Wpływ inhibitorów CYP3A lub P-gp na entrektynib

Jednoczesne podanie itrakonazolu, będącego silnym inhibitorem CYP3A4, z pojedynczą doustną dawką entrektynibu zwiększało  $AUC_{inf}$  o 600% i  $C_{max}$  o 173%.

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A (w tym między innymi rytonawiru, sakwinawiru, ketokonazolu, itrakonazolu, worykonazolu, pozakonazolu, grejpfrutów lub gorzkich pomarańczy). Jeśli jednoczesne stosowanie silnych i

---

---

umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 jest nieuniknione, należy dostosować dawkę entrektytibu.

Pomimo, że wyraźny wpływ hamujący produktów leczniczych będących inhibitorami P-gp na farmakokinetykę entrektytibu nie jest spodziewany, zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów P-gp (np. werapamilu, nifedypiny, felodypiny, fluwoksaminy, paroksetyny) z entrektytibem ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na entrektytib.

#### Wpływ produktów leczniczych zwiększających pH żołądka na entrektytib

Jednoczesne podawanie inhibitora pompy protonowej (ang. proton pump inhibitor, PPI) lanzoprazolu z pojedynczą dawką 600 mg entrektytibu spowodowało zmniejszenie AUC entrektytibu o 25% i  $C_{max}$  o 23%).

Dostosowanie dawki entrektytibu nie jest wymagane, gdy jest on podawany jednocześnie z PPI lub innymi lekami zwiększającymi pH żołądka (np. antagonistami receptorów H<sub>2</sub> lub lekami zobojętniającymi).

### **Płodność, ciąża i laktacja**

#### Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym powinny mieć wykonany test ciążowy pod nadzorem medycznym przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek®.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Rozlytrek®.

Obecnie nie wiadomo czy entrektytib może obniżać skuteczność działających systemowo hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Dlatego kobiety stosujące działające systemowo hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierowe metody mechaniczne.

Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Rozlytrek®.

---

---

### Ciąża

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania entrektynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach i mechanizm działania leku wskazują, że entrektynib może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy jest stosowany podczas ciąży.

Produkt Rozlytrek® nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Należy poinformować kobiety otrzymujące produkt leczniczy Rozlytrek® o jego potencjalnym szkodliwym wpływie na płód. Należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym, by w przypadku zajścia w ciążę skontaktowały się z lekarzem.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy entrektynib lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć ryzyka dla dzieci karmionych piersią.

Należy zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia produktem Rozlytrek®.

### Płodność

Nie przeprowadzono badań płodności zwierząt w celu oceny wpływu entrektynibu.

### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Rozlytrek® wpływa w stopniu umiarkowanym na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy pouczyć chorych, by nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu ustąpienia objawów, jeśli podczas leczenia produktem Rozlytrek® wystąpią u nich zaburzenia poznawcze, omdlenia, nieostre widzenie lub zawroty głowy.

### **3.2.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były: uczucie zmęczenia, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęk, zawroty głowy, biegunka, nudności, upośledzenie czucia,

---

duszność, niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, ból, zaburzenia poznawcze, wymioty, kaszel i gorączka. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ( $\geq 2\%$ ) były: zakażenie płuc (5,2%), duszność (4,6%), zaburzenia poznawcze (3,8%) oraz płyn w jamie opłucnej (2,4%). Trwałe odstawienie leku ze względu na ciężkie działanie niepożądane miało miejsce u 4,4% chorych.

#### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W Tabelach X i Y przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych (ang. *adverse drug reactions*, ADR) występujących u chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych produktem Rozlytrek® w trzech badaniach klinicznych z udziałem dorosłych (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) oraz jednym badaniem klinicznym w populacji dzieci i młodzieży (STARTRK-NG). Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 5,5 miesiąca.

Działania niepożądane leku zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Przyjęto następujące kategorie częstości występowania: bardzo często  $\geq 1/10$ , często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). Działania niepożądane w każdej klasie układów i narządów wymieniono według malejącej częstotliwości.

**Tabela 34. Działania niepożądane występujące u chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych produktem Rozlytrek® w badaniach klinicznych (N=504)**

Kategoria zaburzeń	Rozlytrek®, N= 504		
	Działania niepożądane (Kod ICD-10)	Częstość występowania**	
		Wszystkie stopnie nasilenia, n (%)	$\geq 3^*$ stopień nasilenia, n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie dróg moczowych (N30)	64 (12,7)	13 (2,6)
	Zapalenie płuc <sup>1*</sup> (J18)	66 (13,1)	30 (6,0)*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Anemia (D64.9)	142 (28,2)	49 (9,7)
	Neutropenia <sup>2*</sup> (D70)	57 (11,3)	22 (4,4)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Przyrost masy ciała (R63.5)	133 (26,4)	37 (7,3)
	Zmniejszony apetyt (F50)	60 (11,9)	1 (0,2)
	Hiperurykemia (E79.0)	46 (9,1)	9 (1,8)
	Odwodnienie (E86)	40 (7,9)	5 (1,0)
	Zespół rozpadu guza (E88.3)	1 (0,2)	1 (0,2)*

Kategoria zaburzeń	Rozlytrek®, N= 504		
	Działania niepożądane (Kod ICD-10)	Częstość występowania**	
		Wszystkie stopnie nasilenia, n (%)	≥3* stopień nasilenia, n (%)
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (R43)	213 (42,3)	2 (0,4)
	Zawroty głowy <sup>3*</sup> (R42)	200 (39,7)	6 (1,2)
	Zaburzenia czucia <sup>4*</sup> (R20)	146 (29,0)	1 (0,2)
	Upośledzenie funkcji poznawczych <sup>5*</sup> (F06.7)	122 (24,2)	22 (4,4)
	Ból głowy (R51)	88 (17,5)	5 (1,0)
	Peryferyjna neuropatia czuciowa <sup>6*</sup> (G90.0)	79 (15,7)	5 (1,0)
	Ataksja <sup>7*</sup> (R27.0)	79 (15,7)	4 (0,8)
	Zaburzenia snu <sup>8*</sup> (G47, F51)	68 (13,5)	2 (0,4)
	Zaburzenia nastroju <sup>9*</sup> (F34)	46 (9,1)	3 (0,6)
	Omdlenie (R55)	23 (4,6)	15 (3,0)
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia <sup>10*</sup> (H53)	60 (11,9)	2 (0,4)
Zaburzenia serca	Zastoinowa niewydolność sera <sup>11*</sup> (I50.0)	15 (3,0)	11 (2,2)
	Wydłużenie odstępu QTc	10 (2,0)	3 (0,6)
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie <sup>12*</sup> (I95)	83 (16,5)	12 (2,4)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (R06.0)	107 (30,1)	21 (5,9)*
	Kaszel (R05)	85 (23,9)	1 (0,3)
	Wysięk opłucnowy (J90)	35 (6,9)	14 (2,8)
Zaburzenia układu pokarmowego	Zaparcia (K59.0)	216 (42,9)	2 (0,4)
	Biegunka (K52.9)	169 (33,5)	13 (2,6)
	Nudności (R11)	162 (32,1)	4 (0,8)
	Wymioty (R11)	117 (23,2)	6 (1,2)
	Ból brzucha (R10)	56 (11,1)	3 (0,6)
	Dysfagia (R13)	51 (10,1)	2 (0,4)

Kategoria zaburzeń	Rozlytrek®, N= 504		
	Działania niepożądane (Kod ICD-10)	Częstość występowania**	
		Wszystkie stopnie nasilenia, n (%)	≥3* stopień nasilenia, n (%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost AstAT	88 (17,5)	18 (3,6)
	Wzrost ALAT	81 (16,1)	17 (3,4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>13*</sup> (R21)	58 (11,5)	7 (1,4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni (M79.1)	99 (19,6)	3 (0,6)
	Ból stawów (M25.5)	96 (19,0)	3 (0,6)
	Oslabienie mięśni (G71)	62 (12,3)	6 (1,2)
	Złamania <sup>14*</sup> (T02)	31 (6,2)	12 (2,4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	128 (25,4)	3 (0,6)
	Zatrzymanie moczu <sup>15*</sup> (R33)	55 (10,9)	3 (0,6)
Zaburzenia ogólne	Zmęczenie <sup>16*</sup> (R53)	227 (45,0)	25 (5,0)
	Obrzęk <sup>17*</sup> (R60)	188 (37,3)	7 (1,4)
	Ból <sup>18*</sup> (M54.5, M54, M79.6)	123 (24,4)	8 (1,6)
	Gorączka (R50.0)	101 (20,0)	4 (0,8)

\*stopnie 3 do 5, w tym śmiertelne działania niepożądane (w tym 2 reakcje zapalenia płuc, 2 reakcje duszności i 1 reakcja zespołu rozpadu guza)

\*\*obliczenia własne, wykonane na podstawie odsetek podanych w dokumencie ChPL

<sup>1\*</sup>obejmuje: zapalenie oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc, zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych

<sup>2\*</sup>obejmuje: neutropenię, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych

<sup>3\*</sup>obejmuje: zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ortostatyczne zawroty głowy.

<sup>4\*</sup>obejmuje: parestezję, przeczulicę, niedoczulicę, zaburzenia czucia

<sup>5\*</sup>obejmuje: zaburzenia poznawcze, stan splątania, zaburzenia uwagi, upośledzenie pamięci, amnezja, zmiany stanu psychicznego, halucynacje, majaczenie, „omamy wzrokowe” i zaburzenia psychiczne

<sup>6\*</sup>obejmuje: nerwoból, neuropatię obwodową, obwodową neuropatię ruchową, obwodową neuropatię czuciową

<sup>7\*</sup>obejmuje: ataksję, zaburzenia równowagi, zaburzenia chodu

<sup>8\*</sup>obejmuje: hipersomnię, bezsenność, zaburzenia snu, senność

<sup>9\*</sup>obejmuje: lęk, afekt labilny, zaburzenia afektywne, pobudzenie, obniżenie nastroju, nastroj euforyczny, zmiany nastroju, wahania nastroju, drażliwość, depresję, utrzymujące się zaburzenia depresyjne, spowolnienie psychoruchowe

<sup>10\*</sup>obejmuje: podwójne widzenie, nieostre widzenie, zaburzenia widzenia

<sup>11\*</sup>obejmuje: ostrą niewydolność prawej komory, niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, przewlekłą niewydolność prawej komory, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, obrzęk płuc

<sup>12\*</sup>obejmuje: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

<sup>13\*</sup>obejmuje: wysypkę, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę ze świądem, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkową

<sup>14\*</sup>obejmuje: złamanie kostki, złamanie szyjki kości udowej, złamanie kości udowej, złamanie kości strzałkowej, złamanie stopy, złamanie, złamanie kości ramiennej, złamanie żuchwy, złamanie kończyny dolnej, złamanie patologiczne, złamanie żebra, kompresyjne złamanie kręgosłupa, złamanie kręgosłupa, złamanie przewlekłe, złamanie kości piszczelowej, złamanie nadgarstka

<sup>15\*</sup>obejmuje: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, zaburzenia oddawania moczu, nagła potrzeba oddania moczu

<sup>16\*</sup>obejmuje: uczucie zmęczenia, osłabienie

<sup>17\*</sup>obejmuje: obrzęk twarzy, zatrzymanie płynów, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa

<sup>18\*</sup>obejmuje: ból pleców, ból szyi, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyn

### Tabela 35.

#### Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży leczonych produktem Rozlytrek® w badaniach klinicznych

Kategoria zaburzeń	Działania niepożądane (Kod ICD-10)	Częstość występowania (%)**	
		Młodzież* (N=7)	Wszyscy chorzy z populacji dzieci i młodzieży (N=32)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie dróg moczowych (N30)	b/d	6 (18,8)
	Zapalenie płuc (J18)	b/d	4 (12,5)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Anemia (D64.9)	4 (57,1)	19 (59,4)
	Neutropenia (D70)	3 (42,9)	14 (43,8)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Przyrost masy ciała (R63.5)	4 (57,1)	16 (50,0)
	Zmniejszony apetyt (F50)	1 (14,3)	10 (31,3)
	Odwodnienie (E86)	b/d	8 (25,0)
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (R43)	3 (42,9)	7 (21,9)
	Zawroty głowy (R42)	b/d	4 (12,5)
	Zaburzenia czucia (R20)	2 (28,6)	b/d
	Upośledzenie funkcji poznawczych (F06.7)	1 (14,3)	b/d
	Ból głowy (R51)	1 (14,3)	10 (31,3)
	Obwodowa neuropatia czuciowa (G90.0)	1 (14,3)	4 (12,5)
	Ataksja (R27.0)	b/d	5 (15,6)
	Zaburzenia snu (G47, F51)	1 (14,3)	4 (12,5)**



Kategoria zaburzeń	Działania niepożądane (Kod ICD-10)	Częstość występowania (%)**	
		Młodzież* (N=7)	Wszyscy chorzy z populacji dzieci i młodzieży (N=32)
	Zaburzenia nastroju (F34)	2 (28,6)	9 (28,1)
	Omdlenie (R55)	1 (14,3)	b/d
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	1 (14,3)	b/d
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie (I95)	1 (14,3)	6 (18,8)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (R06.0)	2 (28,6)	6 (18,8)
	Kaszel (R05)	2 (28,6)	16 (50,0)
	Wysięk opłucnowy (J90)	b/d	4 (12,5)
Zaburzenia układu pokarmowego	Zaparcia (K59.0)	2 (28,6)	14 (43,8)
	Biegunka (K52.9)	b/d	12 (37,5)
	Nudności (R11)	5 (71,4)	15 (46,9)
	Wymioty (R11)	b/d	11 (34,4)
	Ból brzucha (R10)	2 (28,6)	9 (28,1)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowy	Wzrost AstAT	4 (57,1)	16 (50,0)
	Wzrost ALAT	3 (42,9)	16 (50,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (R21)	b/d	8 (25,0)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni (M79.1)	1 (14,3)	b/d
	Ból stawów (M25.5)	1 (14,3)	b/d
	Oslabienie mięśni (G71)	2 (28,6)	6 (18,8)
	Złamania (T02)	b/d	7 (21,9)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	4 (57,1)	14 (43,8)
	Zatrzymanie moczu (R33)	b/d	7 (21,9)
Zaburzenia ogólne	Zmęczenie (R53)	3 (42,9)	14 (43,8)
	Obrzęk (R60)	b/d	6 (18,8)
	Ból	4 (57,1)	15 (46,9)
	Gorączka (R50.0)	4 (57,1)	18 (56,3)

\*młodzież (w wieku od 12 do <18 lat): Zgłoszonymi działaniami stopnia  $\geq 3$  były neutropenia i ból głowy  
\*\*% dotyczą wszystkich stopni; częstość występowania: bardzo często; obliczenia własne, wykonane na podstawie odsetek podanych w dokumencie ChPL

### 3.2.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zaburzenia poznawcze

W badaniach klinicznych zgłaszano różnorodne objawy poznawcze. Obejmowały one zdarzenia zgłaszane jako zaburzenia poznawcze (6,3%), stan splątania (7,3%), zaburzenia uwagi (3,8%), upośledzenie pamięci (4,2%), amnezję (2,8%), zmiany stanu psychicznego (1,2%), halucynacje (1,0%), majaczenie (0,8%) oraz omamy wzrokowe (0,4%) i zaburzenia psychiczne (0,2%). Zaburzenia poznawcze w 3 stopniu nasilenia zgłoszono u 4,4% chorych. U dorosłych chorych z zajęciem OUN przed rozpoczęciem leczenia w badaniu częstość występowania tych działań niepożądanych była większa (29,7%) w porównaniu z chorymi dorosłymi bez zajęcia OUN (23,1%). Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń poznawczych wynosiła 0,92 miesiąca.

#### Złamania

Złamania wystąpiły u 5,3% (25/475) dorosłych chorych i 21,8% (7/32) dzieci i młodzieży. Ogółem, ocena w kierunku zajęcia przez nowotwór miejsca złamania była niewystarczająca, jednak u niektórych chorych zgłoszono nieprawidłowości w badaniach radiologicznych mogące wskazywać na zajęcie przez nowotwór tego obszaru. U dwóch chorych należących do populacji dzieci i młodzieży wystąpiły obustronne złamania szyjki kości udowej. Zarówno u chorych dorosłych, jak i w populacji dzieci i młodzieży większość złamań stanowiły złamania biodra lub inne złamania kończyn dolnych (np. trzonu kości udowej lub piszczelowej). Nie zaobserwowano przypadków odstawienia leczenia produktem Rozlytrek® z powodu złamań.

W przypadku dorosłych chorych niektóre złamania wystąpiły w kontekście upadku lub innego urazu danej części ciała. Mediana czasu do wystąpienia złamania wyniosła 3,4 miesiąca (zakres: 0,26 miesiąca do 18,50 miesiąca) u chorych dorosłych. Leczenie produktem Rozlytrek® zostało czasowo przerwane u 36,0% chorych dorosłych, którzy doświadczyli złamania.

W populacji dzieci i młodzieży wszystkie złamania wystąpiły przy minimalnym urazie lub bez związku z urazem. Łącznie 11 działań niepożądanych w postaci złamań było odnotowanych u 7 chorych z populacji dzieci i młodzieży. Mediana czasu do złamania wynosiła 4,3 miesiąca

(zakres od 2,46 miesiąca do 7,39 miesiąca) w tej grupie chorych. Leczenie produktem Rozlytrek® zostało przerwane u 42,9% (3/7) chorych należących do populacji dzieci i młodzieży, u których wystąpiły złamania. Trzy z tych złamań stanowiły stopień 2, a 4 złamania stopień 3. Trzy spośród złamań stopnia 3 były poważne. Nie było doniesień o zajęciu miejsca złamania guzem. We wszystkich przypadkach, oprócz jednego, doszło do wyleczenia złamania.

### Ataksja

Ataksję (w tym ataksję, zaburzenia równowagi oraz zaburzenia chodu) zgłaszano u 15,7% chorych. Mediana czasu do wystąpienia ataksji wyniosła 0,4 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 28,19 miesiąca), natomiast mediana czasu trwania: 0,7 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 11,99 miesiąca). U większości (67,1%) chorych ataksja ustępowała. Działania niepożądane związane z ataksją występowały częściej u chorych w podeszłym wieku (23,8%) niż u osób w wieku poniżej 65 lat (12,8%).

### Omdlenie

Omdlenie zgłaszano u 4,6% chorych. U niektórych chorych omdlenie zgłaszano łącznie z jednocześnie występującą hipotensją, odwodnieniem lub wydłużeniem odstępu QTc, a u innych chorych nie zgłoszono innych jednoczesnych działań niepożądanych.

### Wydłużenie odstępu QT

Wśród 504 chorych, którzy otrzymali entrektynib w badaniach klinicznych, u 17 (4,0%) z co najmniej jednym badaniem EKG po punkcie początkowym badania klinicznego wystąpiło wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms po rozpoczęciu podawania entrektynibu, a u 12 (2,8%) chorych odstęp QTcF wyniósł  $\geq 500$  ms.

### Obwodowa neuropatia czuciowa

Przypadki neuropatii obwodowej czuciowej zgłaszano u 15,7% chorych. Mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 0,49 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 20,93 miesiąca), a mediana czasu jej trwania wyniosła 0,8 miesiąca (zakres: 0,07 miesiąca do 6,01 miesiąca). U większości (55,7%) chorych neuropatia obwodowa ustąpiła.

### Zaburzenia widzenia

W badaniach klinicznych zgłaszano zaburzenia oka, w tym nieostre widzenie (8,5%), podwójne widzenie (2,6%) i zaburzenia widzenia (1,6%). Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń oka wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 0,03 miesiąca do 21,59 miesiąca). Mediana czasu trwania zaburzeń oka wyniosła 1 miesiąc (zakres: 0,03 miesiąca do 14,49 miesiąca). U większości (61,7%) chorych działania niepożądane związane z zaburzeniami oka ustąpiły.

### Dzieci i młodzież

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Rozlytrek® u dzieci i młodzieży jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Rozlytrek® u dzieci i młodzieży ustalono ekstrapolując dane z trzech otwartych, jednoramiennych badań klinicznych z udziałem chorych dorosłych z guzami litymi z fuzją genów *NTRK* (*ALKA*, *STARTRK-1* i *STARTRK-2*), oraz dane od 32 chorych należących do populacji dzieci i młodzieży (30 chorych włączonych do badania *STARTRK-NG* i 2 chorych włączonych do badania *STARTRK-2*). Spośród nich 2 chorych miało mniej niż 2 lata, 23 chorych było w wieku 2 do 11 lat, 7 chorych było w wieku 12 do 17 lat.

Działaniami niepożądanymi i odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych stopnia nasilenia 3 lub 4 o częstotliwości wyższej (częstotliwość wyższa o co najmniej 5%) wśród dzieci i młodzieży w porównaniu z chorymi dorosłymi były: neutropenia (28,1% w porównaniu z 3,4%), zwiększenie masy ciała (21,9% w porównaniu z 6,9%), ból głowy (6,3% w porównaniu z 0,6%) i złamania kości (12,5% w porównaniu z 1,9%).

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u młodzieży są ograniczone, jednak profil bezpieczeństwa u młodzieży jest zbliżony do ogólnego profilu bezpieczeństwa produktu Rozlytrek®. Działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$  zgłaszanymi u młodzieży były neutropenia i ból głowy.

### Chorzy w podeszłym wieku

W grupie 504 chorych, którzy otrzymali entrektytib w badaniach klinicznych, 130 (25,8%) chorych było w wieku 65 lat lub starszym, a 34 (6,7%) było w wieku 75 lat lub starszym. Ogólny profil bezpieczeństwa entrektytibu u chorych w podeszłym wieku jest podobny do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego u chorych w wieku poniżej 65 lat. Działania niepożądane, które występowały częściej u chorych w wieku podeszłym niż u chorych w wieku poniżej 65

lat, to: zawroty głowy (48,5% w porównaniu z 36,6%), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (31,5% w porównaniu z 23,3%), hipotensja (21,5% w porównaniu z 14,7%) oraz ataksja (23,8% w porównaniu z 12,8%).

### **3.2.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA**

W dokumencie FDA wydanym w 2019 roku [FDA 2019] zamieszczono informację, że stosowanie produktu leczniczego Rozlytrek® u dorosłych chorych z przerzutowym NDRP z rearanżacją w genie *ROS1* oraz u dorosłych i dzieci powyżej 12. roku życia z guzami litymi z fuzją w genie *NTRK* może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności**

##### Zastoinowa niewydolność serca

Spośród 355 chorych leczonych produktem leczniczym Rozlytrek® w badaniach klinicznych zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *congestive heart failure*) wystąpiła u 3,4% chorych, w tym stopnia 3. U 2,3% chorych. Ponadto, zapalenie mięśnia sercowego udokumentowano u 0,3% chorych, u których nie zdiagnozowano CHF. Zalecono przeprowadzanie oceny parametru LVEF (ang. *left ventricular ejection fraction* – frakcja wyrzutowa lewej komory) przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek® u chorych z objawami lub czynnikami ryzyka CHF. Należy monitorować chorych pod kątem wystąpienia objawów niewydolności serca, w tym duszności i obrzęków. W przypadku chorych z zapaleniem mięśnia sercowego ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lub bez zmniejszonej frakcji wyrzutowej, w celu rozpoznania CHF może być wymagane przeprowadzenie MRI lub biopsji serca. W przypadku chorych z nowo zdiagnozowaną lub nasilającą się niewydolnością serca należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Rozlytrek®, wprowadzić odpowiednie postępowanie medyczne i ponownie ocenić wartość LVEF. W zależności od stopnia nasilenia CHF lub pogorszenia LVEF, należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Rozlytrek® w zmniejszonej dawce do momentu uzyskania wartości początkowej ww. parametrów lub na stałe przerwać leczenie.

##### Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

U chorych stosujących produkt leczniczy Rozlytrek® wystąpiły zdarzenia niepożądane dotyczące OUN, w tym zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia nastroju, zawroty głowy i zaburzenia snu. Spośród 355 chorych leczonych produktem leczniczym Rozlytrek® w badaniach klinicznych 96 (27%) chorych doświadczyło zaburzeń funkcji poznawczych, w tym u 74 (77%) chorych objawy wystąpiły w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Zaburzenia funkcji poznawczych obejmowały: zaburzenia poznawcze (8%), stan splątania (7%), zaburzenia uwagi (4,8%), zaburzenia pamięci (3,7%), amnezję (2,5%), afazję (2,3%), zmiany stanu psychicznego (2%), omamy (1,1%) i majaczenie (0,8%). Zdarzenia niepożądane związane z funkcjami poznawczymi stopnia 3. wystąpiły u 4,5% chorych. Spośród 96 chorych 13% wymagało zmniejszenia dawki, u 18% wstrzymano podawanie leku, a 1% chorych przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami poznawczymi.

Spośród 355 chorych otrzymujących produkt leczniczy Rozlytrek® w badaniach klinicznych, u 36 (10%) chorych wystąpiły zaburzenia nastroju (mediana czasu do pojawienia się zaburzeń nastroju wynosiła 1 miesiąc, zakres: od 1 dnia do 9 miesięcy). Zaburzenia nastroju występujące u  $\geq 1\%$  chorych obejmowały lęk (4,8%), depresję (2,8%) i pobudzenie (2%). Zaburzenia nastroju 3. stopnia wystąpiły u 0,6% chorych. Zgłoszono jedno samobójstwo 11 dni po zakończeniu leczenia. Spośród 36 chorych 6% wymagało zmniejszenia dawki entrektynibu, u 6% wstrzymano podawanie leku, natomiast żaden chory nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia zaburzeń nastroju.

Zawroty głowy wystąpiły u 136 (38%) z 355 chorych. Spośród nich, zawroty głowy stopnia 3. wystąpiły u 2,2% chorych. Zmniejszenia dawki entrektynibu wymagało 10% chorych, 7% wymagało wstrzymania leczenia, a 0,7% przerwało leczenie.

Spośród 355 chorych otrzymujących produkt leczniczy Rozlytrek® w badaniach klinicznych, u 51 (14%) wystąpiły zaburzenia snu obejmujące: bezsenność (7%), senność (7%), hipersomnię (1,1%) i zaburzenia snu (0,3%). Zaburzenia snu stopnia 3. wystąpiły u 0,6% chorych. Zmniejszenia wysokości dawki wymagało 6% chorych, natomiast żaden chory nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia zaburzeń snu.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w OUN była podobna zarówno u chorych z przerzutami do OUN, jak i u chorych bez przerzutów. Mimo tego występowanie zawrotów głowy (38% chorych z przerzutami do OUN vs 31% chorych bez przerzutów do OUN), bólu głowy (21% chorych z przerzutami do OUN vs 13% chorych bez przerzutów do OUN),

parestezji (20% chorych z przerzutami do OUN vs 6% chorych bez przerzutów do OUN), zaburzeń równowagi (13% chorych z przerzutami do OUN vs 4% chorych bez przerzutów do OUN) i stanu splątania (11% chorych z przerzutami do OUN vs 2 % chorych bez przerzutów do OUN) zdaje się być zwiększone u chorych z przerzutami, którzy otrzymywali napromienianie OUN (90 chorych) w porównaniu do tych, u których nie stosowano napromieniania (48 chorych).

W przedstawionych w dokumencie ostrzeżeniach i środkach ostrożności podkreślono konieczność poinformowania chorych i opiekunów o zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Rozlytrek®. Zaleca się, aby chorzy nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali niebezpiecznych maszyn, jeśli występują u nich zdarzenia niepożądane związane z OUN. W zależności od stopnia ciężkości zdarzeń niepożądanych, należy wstrzymać, a następnie po uzyskaniu poprawy wznowić leczenie entrektynibem i podawać go w takiej samej dawce jak przed wstrzymaniem terapii lub w dawce zmniejszonej lub na stałe przerwać leczenie.

#### Łamliwość kości

W dokumencie przedstawiono informację, że produkt leczniczy Rozlytrek® zwiększa ryzyko złamań. Spośród 338 dorosłych chorych i 30 chorych pediatrycznych (populacja rozszerzona) złamań doświadczyło odpowiednio 5% i 23% chorych. U dorosłych chorych niektóre złamania wystąpiły w przypadku upadku lub innego urazu, podczas gdy u dzieci wszystkie złamania wystąpiły w wyniku minimalnego urazu lub nie powstały na skutek urazu. U niektórych chorych zgłaszano nieprawidłowości radiologiczne, wskazujące na zajęcie przez guz miejsca złamania. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci większość złamań dotyczyła złamań biodra lub innych kończyn dolnych (np. trzonu kości udowej lub piszczelowej), u ograniczonej liczby chorych wystąpiły dwustronne złamania szyjki kości udowej. Mediana czasu do wystąpienia złamań wynosiła 3,8 miesiąca w populacji dorosłych chorych (zakres: od 0,3 do 18,5 miesiąca) i 4,0 miesiąca w przypadku chorych pediatrycznych. Z powodu wystąpienia złamań kości terapia produktem leczniczym Rozlytrek® została wstrzymana u 41% dorosłych i 43% dzieci i młodzieży, natomiast żaden chory nie przerwał leczenia. W dokumencie podkreślono konieczność dokonania bezzwłocznej oceny chorych z objawami złamań (np. ból, zmiany ruchliwości, deformacja). Nie zidentyfikowano danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Rozlytrek® na proces gojenia się złamań lub na ryzyko powstawania złamań.

#### Hepatotoksyczność



W dokumencie przedstawiono ponadto informację, że stosowanie entrektytynu wiąże się ze zwiększeniem poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, AST) oraz aminotransferazy alaninowej (ALAT, ALT). Spośród 355 chorych leczonych produktem leczniczym Rozlytrek® wzrost AST i ALT dowolnego stopnia wystąpił odpowiednio u 42% i 36% chorych. Zwiększona aktywność AST i ALT stopnia 3. i 4. wystąpiła odpowiednio u 2,5% i 2,8% chorych (przy czym 4,5% chorych po zakończeniu leczenia nie miało testów czynności wątroby). Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności AST wynosiła 2 tygodnie (zakres: od 1 dnia do 29,5 miesiąca), natomiast do czasu wystąpienia zwiększonej aktywności ALT wynosiła 2 tygodnie (zakres: od 1 dnia do 9,2 miesiąca). Zwiększona aktywność aminotransferaz prowadząca do wstrzymania leczenia lub zmniejszenia dawki wystąpiła u 0,8% chorych w obydwu przypadkach, u takiego samego odsetka chorych odnotowano przerwanie leczenia entrektytibem. Zalecono wykonywanie prób wątrobowych co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W zależności od ciężkości zdarzeń niepożądanych związanych z nieprawidłową czynnością wątroby, należy wstrzymać lub na stałe przerwać leczenie produktem leczniczym Rozlytrek®. W przypadku kontynuacji leczenia należy stosować entrektytib w tej samej lub zmniejszonej dawce.

### Hiperurykemia

Spośród 355 chorych leczonych produktem leczniczym Rozlytrek® w badaniach klinicznych stwierdzono, że u 9% wystąpiła hiperurykemia zgłoszona jako działanie niepożądane dające objawy, a także podwyższone stężenie kwasu moczowego. Hiperurykemia stopnia 4 wystąpiła u 1,7% chorych, w tym u 1 chorego, który zmarł z powodu pojawienia się zespołu rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*). Hiperurykemia ustąpiła u 73% chorych po rozpoczęciu leczenia obniżającego stężenie kwasu moczowego bez konieczności wstrzymania lub zmniejszenia dawki produktu leczniczego Rozlytrek®. Żaden chory nie przerwał leczenia produktem leczniczym Rozlytrek® z powodu wystąpienia hiperurykemii.

Zalecono dokonanie oceny poziomu kwasu moczowego w surowicy przed rozpoczęciem leczenia entrektytibem oraz okresowo w trakcie leczenia. Należy także monitorować chorych pod kątem pojawienia się objawów hiperurykemii. W przypadku wystąpienia objawów należy wdrożyć leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego i wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek®. W zależności od ciężkości zdarzeń niepożądanych związanych z



---

hiperurykemią należy kontynuować terapię produktem leczniczym Rozlytrek® w tej samej lub zmniejszonej dawce.

#### Wydłużony odstęp QT

Stosowanie entrektytibu wiąże się z wydłużeniem czasu repolaryzacji komórek serca (odstępu QT). Spośród 355 chorych leczonych produktem leczniczym Rozlytrek® w badaniach klinicznych stwierdzono wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms w stosunku do wartości początkowej u 3,1% chorych i wydłużenie odstępu o >500 ms w stosunku do wartości początkowej u 0,6% chorych. W dokumencie podkreślono konieczność monitorowania chorych, u których występują czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QTc, w tym chorych z wyjściowo wydłużonym odstępem QT, chorych z bradyarytmiami, ciężką lub niekontrolowaną niewydolnością serca oraz chorych, którzy są leczeni w związku z wydłużeniem odstępu QT. Należy dokonać oceny odstępu QT i poziomu elektrolitów na początku leczenia oraz okresowo podczas leczenia, dostosowując częstość w oparciu o obecność czynników ryzyka, takich jak: zastoinowa niewydolność serca, nieprawidłowości elektrolitowe lub stosowanie leków, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. W zależności od ciężkości zdarzeń niepożądanych związanych z wydłużeniem odstępu QTc, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek®, a następnie kontynuować leczenie tej samej lub zmniejszonej dawce lub całkowicie przerwać leczenie.

#### Zaburzenia widzenia

Spośród 355 chorych leczonych produktem leczniczym Rozlytrek® w badaniach klinicznych stwierdzono, że u 21% wystąpiły zaburzenia widzenia, w tym stopnia 1. (82%), stopnia 2. (14%) i stopnia 3. (0,8%). Zaburzenia widzenia występujące u  $\geq 1\%$  chorych obejmowały: niewyraźne widzenie (8,7%), światłowstręt (5,1%), podwójne widzenie (3,1%), zaburzenia widzenia (2%), fotopsję (1,3%), zaćmę (1,1%) i ciało szkliste (1,1%). W przypadku chorych z nowo powstałymi zmianami widzenia lub zmianami, które zaburzają wykonywanie codziennych czynności, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Rozlytrek® do czasu poprawy lub stabilizacji oraz należy przeprowadzić ocenę okulistyczną. Po uzyskaniu poprawy lub stabilizacji należy wznowić podawanie produktu leczniczego Rozlytrek® w tej samej lub zmniejszonej dawce.

#### Toksyczność w okresie zarodkowo-płodowym

W przedstawionych w dokumencie ostrzeżeniach i środkach ostrożności podkreślono, że produkt leczniczy Rozlytrek® może powodować uszkodzenie płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Rozlytrek® i przez 5 tygodni po ostatniej dawce. Mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Rozlytrek®.

### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A

U dorosłych i dzieci powyżej 12. roku życia z BSA większym niż 1,50 m<sup>2</sup> jednoczesne stosowanie produktu Rozlytrek® z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A zwiększa stężenie entrektytibu w osoczu, co może zwiększać częstość lub nasilenie działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A z produktem leczniczym Rozlytrek®, natomiast w przypadkach, w których nie można uniknąć podawania tych leków w tym samym czasie, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Rozlytrek®. U dzieci powyżej 12. roku życia z BSA ≤ 1,50 m<sup>2</sup> należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Rozlytrek® z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A.

Należy unikać produktów grejpfrutowych podczas leczenia produktem leczniczym Rozlytrek®, ponieważ zawierają one inhibitory CYP3A.

#### Umiarkowane i silne induktory CYP3A

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Rozlytrek® z silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A zmniejsza stężenie entrektytibu w osoczu, co może zmniejszać skuteczność produktu leczniczego Rozlytrek®. Należy unikać podawania silnych i umiarkowanych induktorów CYP3A z produktem leczniczym Rozlytrek®.

#### Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### *Ciąża*

Na podstawie doniesień literaturowych na temat wrodzonych mutacji prowadzących do zmian w sygnalizacji TRK, wyników badań przeprowadzanych na zwierzętach i mechanizmu działania w dokumencie stwierdzono, że produkt leczniczy Rozlytrek® może powodować uszkodzenie płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży. Podkreślono brak dostępnych danych na temat stosowania produktu Rozlytrek® u kobiet w ciąży. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. W populacji ogólnej USA szacunkowe ryzyko powstania poważnych wad wrodzonych i poronień wynosi odpowiednio 2% do 4% i 15% do 20%.

Opublikowane raporty dotyczące osób z wrodzonymi mutacjami w szlaku sygnalizacji receptora TRK wskazują na to, że zmniejszenie przekazywania sygnałów za pośrednictwem TRK jest skorelowane z otyłością, opóźnieniami rozwojowymi, zaburzeniami poznawczymi, niewrażliwością na ból i anhydrozą.

Podawanie entrektynibu ciężarnym szczurom w okresie organogenezy powodowało toksyczność matczyną i wady rozwojowe płodu, w tym wady przedniej ściany jamy brzusznej: (przepuklina pępowinowa i wytrzewienie) oraz wady kręgosłupa, żeber i kończyn (mikromelia i zrosty), ale nie powodowało obumierania zarodków.

### *Laktacja*

Nie ma danych na temat obecności entrektynibu i jego metabolitów w mleku ludzkim, ani ich wpływu na dziecko karmione mlekiem matki lub na produkcję mleka. Ze względu na potencjalne działania niepożądane, kobietom zaleca się przerwanie karmienia piersią podczas leczenia i przez 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki produktem leczniczym Rozlytrek®.

### Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym

Zalecane jest wykonanie testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek®. Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 5 tygodni od zakończenia leczenia. Mężczyznom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Rozlytrek®. U kobiet w ciąży Rozlytrek® może powodować uszkodzenie zarodka i płodu.

### Populacja pediatryczna

Ze względu na niewielką ilość chorych pediatrycznych biorących udział w badaniach klinicznych analizujących działanie entrektylibu, metodykę tych badań (badania jednoramienne) i czynniki zakłócające, takie jak: różnice w podatności na zakażenia między populacjami dorosłych i dzieci, nie można w sposób jednoznaczny stwierdzić, czy zaobserwowane różnice w częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Rozlytrek® wynikają z wieku chorych, czy z innych czynników. Profil bezpieczeństwa i skuteczności entrektylibu nie został określony zarówno w populacji chorych poniżej 12 r.ż. z guzami litymi wykazującymi obecność fuzji NTRK, jak i z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu *ROS1*. W rozszerzonej populacji obejmującej 338 dorosłych i 30 pediatrycznych chorych otrzymujących produkt leczniczy Rozlytrek®, odnotowano następujące działania niepożądane stopnia 3. lub 4., które występowały częściej ( $\geq 5\%$ ) w populacji pediatrycznej niż w populacji chorych dorosłych: neutropenia (27% w populacji pediatrycznej i 2% w populacji dorosłych), złamania kości (23% w populacji pediatrycznej i 5% w populacji dorosłych), zwiększenie masy ciała (20% w populacji pediatrycznej i 7% w populacji dorosłych), trombocytopenia (10% w populacji pediatrycznej i 0,3% w populacji dorosłych), limfopenia (7% w populacji pediatrycznej i 1% w populacji dorosłych), wzrost transferazy gammaglutamylowej (7% w populacji pediatrycznej i 0% w populacji dorosłych) i zakażenia związane z lekiem (ang. *device-related infection*) (7% w populacji pediatrycznej i 0,3% w populacji dorosłych). Trzech chorych z populacji pediatrycznej przerwało stosowanie produktu leczniczego Rozlytrek® z powodu wystąpienia działania niepożądanego (obrzęk płuc 4 stopnia, duszność stopnia 3 i zapalenie trzustki stopnia 4).

#### Populacja geriatryczna

W badaniach klinicznych analizujących działanie entrektylibu nie brała udziału wystarczająca ilość chorych powyżej 65 r.ż., dlatego wpływ produktu leczniczego Rozlytrek® na tę grupę chorych w porównaniu z młodszymi chorymi nie został poznany.

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rozlytrek® u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLcr 30 do <90 ml / min). Produkt leczniczy Rozlytrek® nie był badany u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr <30 ml / min).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rozlytrek® u chorych z łagodnymi (poziom bilirubiny całkowitej  $\leq 1,5$  razy górna granica normy) zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Rozlytrek® nie był badany u chorych z umiarkowanymi (poziom bilirubiny całkowitej  $> 1,5$  do 3 razy GGN) i ciężkimi (poziom bilirubiny całkowitej  $> 3$  razy GGN) z zaburzeniami czynności wątroby.

### **Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

Poważne działania niepożądane wystąpiły u 39% chorych. Do najczęstszych poważnych działań niepożądanych (występujących u  $\geq 2\%$  chorych) należą: zapalenie płuc (3,9%), duszność (3,7%), wysięk opłucnowy (3,4%), posocznica (2,5%), zatorowość płucna (2,3%), niewydolność oddechowa (2%) i gorączka (2%).

Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 60% chorych; do najczęstszych (występujących u  $\geq 2\%$  chorych) należą: zakażenia płuc (5%), zwiększenie masy ciała (7%), duszność (6%), zmęczenie / osłabienie (5%), zaburzenia poznawcze (4,5%), omdlenie (2,5%), zatorowość płucna (3,4%), niedotlenienie (3,4%), wysięk opłucnowy (3,1%), niedociśnienie (2,8%), biegunka (2%) i zakażenie dróg moczowych (2,5%).

Do zdarzeń niepożądanych, które spowodowały zgon chorego należą: duszność (0,6%), zapalenie płuc (0,6%), posocznica (0,6%), popełnienie samobójstwa (0,3%), perforacja jelita grubego (0,3%) i zespół rozpadu guza (0,3%). U jednego chorego odnotowano zapalenie mięśnia sercowego 4. Stopnia, które pojawiło się po przyjęciu jednej dawki produktu leczniczego Rozlytrek® i które ustąpiło po zakończeniu stosowania leku i podaniu dużych dawek kortykosteroidów.

Z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych leczenie entrektynibem całkowicie zostało przerwane u 9% chorych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (odnotowanymi u  $\geq 1\%$  chorych), które doprowadziły do przerwania leczenia, były: zapalenie płuc, zatrzymanie krążenia i oddechu, duszność i zmęczenie.

Z powodu wystąpienia działań niepożądanych leczenie entrektynibem zostało wstrzymane u 46% chorych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (odnotowanymi u  $\geq 2\%$  chorych), które doprowadziły do wstrzymania leczenia, były: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (4%), zmęczenie (3,7%), niedokrwistość (3,1%), biegunka (2,8%), gorączka (2,8%),

zawroty głowy (2,5 %), duszność (2,3%), nudności (2,3%), zapalenie płuc (2,3%), zaburzenia poznawcze (2%) i neutropenia (2%).

Z powodu wystąpienia działań niepożądanych przyjmowaną dawkę entrektytibu zmniejszono u 29% chorych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (odnotowanymi u  $\geq 1\%$  chorych), które doprowadziły do zmniejszenia dawki, były: zawroty głowy (3,9%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (3,1%), zmęczenie (2,3%), niedokrwistość (1,7%) i zwiększenie masy ciała (1,4%).

Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u  $\geq 20\%$  chorych) należą: zmęczenie, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęki, zawroty głowy, biegunka, nudności, dysestezja, duszność, bóle mięśni, zaburzenia poznawcze, zwiększenie masy ciała, kaszel, wymioty, gorączka, bóle stawów i zaburzenia widzenia.

Klinicznie istotne działania niepożądane występujące u  $\leq 10\%$  chorych obejmują: zaburzenia połykania (10%), upadki (8%), wysięk opłucnowy (8%), złamania (6%), niedotlenienie (4,2%), zatorowość płucną (3,9%), omdlenie (3,9%), zastoinową niewydolność serca (3,4%) i wydłużenie odstępu QT (3,1%).

Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych wymieniono w tabeli poniżej.

**Tabela 20.**

**Działania niepożądane występujące u  $\geq 10\%$  chorych leczonych produktem leczniczym Rozlytrek® w badaniach klinicznych: ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 oraz STARTRK-NG**

Kategoria zaburzeń	Rozlytrek®, N= 355		
	Działania niepożądane (Kod ICD-10)	Częstość występowania**	
		Wszystkie stopnie nasilenia, n (%)	$\geq 3^*$ stopień nasilenia, n (%)
Zaburzenia ogólne	Zmęczenie <sup>2†</sup> (R53)	170 (47.9)	18 (5.1)
	Obrzęk <sup>3†</sup> (R60)	142 (40.0)	4 (1.1)
	Gorączka (R50.0)	75 (21.1)	3 (0.8)
Zaburzenia układu pokarmowego	Zaparcia (K59.0)	163 (45.9)	2 (0.6)
	Biegunka (K52.9)	124 (34.9)	7 (2.0)
	Nudności (R11)	121 (34.1)	1 (0.3)

Kategoria zaburzeń	Rozlytrek®, N= 355		
	Działania niepożądane (Kod ICD-10)	Częstość występowania**	
		Wszystkie stopnie nasilenia, n (%)	≥3* stopień nasilenia, n (%)
	Wymioty (R11)	85 (23.9)	3 (0.8)
	Ból brzucha <sup>4*</sup> (R10)	57 (16.1)	2 (0.6)
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (R43)	156 (43.9)	1 (0.3)
	Zawroty głowy <sup>5*</sup> (R42)	135 (38.0)	3 (0.8)
	Zaburzenia czucia <sup>6*</sup> (R20)	121 (34.1)	1 (0.3)
	Upośledzenie funkcji poznawczych <sup>7*</sup> (F06.7)	96 (27.0)	16 (4.5)
	Peryferyjna neuropatia czuciowa <sup>8*</sup> (G90.0)	64 (18.0)	4 (1.1)
	Ból głowy (R51)	64 (18.0)	1 (0.3)
	Ataksja <sup>9*</sup> (R27.0)	60 (16.9)	3 (0.8)
	Zaburzenia snu <sup>10*</sup> (G47, F51)	50 (14.1)	2 (0.6)
	Zaburzenia nastroju <sup>11*</sup> (F34)	36 (10.1)	2 (0.6)
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (R06.0)	107 (30.1)
Kaszel (R05)		85 (23.9)	1 (0.3)
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni <sup>12*</sup> (M79.1)	99 (27.9)	4 (1.1)
	Ból stawów (M25.5)	75 (21.1)	2 (0.6)
	Oslabienie mięśni (G71)	43 (12.1)	3 (0.8)
	Ból pleców (M54)	43 (12.1)	4 (1.1)
	Ból kończyn (M79.6)	39 (11.0)	1 (0.3)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Przyrost masy ciała (R63.5)	89 (25.1)	25 (7.0)
	Zmniejszony apetyt (F50)	46 (13.0)	1 (0.3)
	Odwodnienie (E86)	36 (10.1)	4 (1.1)



Kategoria zaburzeń	Rozlytrek®, N= 355		
	Działania niepożądane (Kod ICD-10)	Częstość występowania**	
		Wszystkie stopnie nasilenia, n (%)	≥3* stopień nasilenia, n (%)
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia <sup>13*</sup> (H53)	75 (21.1)	3 (0.8)
Zakażenia	Zapalenie dróg moczowych (N30)	46 (13.0)	8 (2.3)
	Zapalenie płuc <sup>14*</sup> (J18)	36 (10.1)	21 (5.9)*
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie <sup>15*</sup> (I95)	64 (18.0)	10 (2.8)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>16*</sup> (R21)	39 (11.0)	3 (0.8)

\*działania niepożądane stopnia 3–5, w tym działania niepożądane prowadzące do śmierci, w tym 2 zapalenia płuc i 2 duszności

\*\*obliczenia własne, wykonane na podstawie odsetek podanych w dokumencie FDA

<sup>2\*</sup>obejmuje: zmęczenie, osłabienie

<sup>3\*</sup>obejmuje: obrzęk twarzy, zatrzymanie płynów, uogólniony obrzęk, zlokalizowany obrzęk, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa

<sup>4\*</sup>obejmuje: ból brzucha w górnej części, ból brzucha, dyskomfort w dolnej części brzucha, tkliwość uciskową brzucha

<sup>5\*</sup>obejmuje: zawroty głowy, ortostatyczne zawroty głowy

<sup>6\*</sup>obejmuje: parestezję, przeczulicę, niedoczulicę, dyzestezję, niedoczulicę jamy ustnej, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, parestezję jamy ustnej, niedoczulenie narządów płciowych

<sup>7\*</sup>obejmuje: amnezję, afazję, zaburzenie poznawcze, stan splątania, majaczenie, zaburzenia uwagi, omamy, zaburzenia widzenia, omamy, zaburzenia pamięci, zaburzenia psychiczne, zmiany stanu psychicznego

<sup>8\*</sup>obejmuje: nerwoból, neuropatię obwodową, obwodową neuropatię ruchową, obwodową neuropatię czuciową

<sup>9\*</sup>obejmuje: ataksję, zaburzenia równowagi, zaburzenia chodu

<sup>10\*</sup>obejmuje: hipersomnię, bezsenność, zaburzenia snu, senność

<sup>11\*</sup>obejmuje: lęk, chwiejność afektywną, zaburzenie afektywne, pobudzenie, obniżenie nastroju, nastrój euforyczny, zmianę nastroju, wahania nastroju, drażliwość, depresję, uporczywe zaburzenie depresyjne, upośledzenie psychoruchowe

<sup>12\*</sup>obejmuje: ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśni, ból szyi

<sup>13\*</sup>obejmuje: ślepotę, zaćmę, zaćmę korową, erozję rogówki, podwójne widzenie, zaburzenia wzroku, światłowstręt, fotopsję, krwotok siatkówki, niewyraźne widzenie, upośledzenie wzroku, zrosty szkliste, odwarstwienie ciała szklanego, zaburzenia ciała szklanego

<sup>14\*</sup>obejmuje: zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc, zapalenie płuc, zakażenie dróg oddechowych

<sup>15\*</sup>obejmuje: obniżone ciśnienie krwi, niedociśnienie i niedociśnienie ortostatyczne

<sup>16\*</sup>obejmuje: wysypkę, wysypkę grudkowo-grudkową, wysypkę świądową, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkową



### 3.2.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Tabela 36.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Rozlytrek® (entrektytib)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	7
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	6
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1
Zaburzenia układu immunologicznego	1
Zaburzenia endokrynologiczne	—
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6
Zaburzenia psychiczne	2
Zaburzenia układu nerwowego	16
Zaburzenia w obrębie oka	2
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia serca	4
Zaburzenia naczyniowe	3
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	13
Zaburzenia żołądka i jelit	14
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	—
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	—
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	—
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	—
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	12
Badania diagnostyczne	8
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4
Uwarunkowania społeczne	—
Procedury medyczne i chirurgiczne	2
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	—
Ogółem	48

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

### 3.2.4. Plan zarządzania ryzykiem (RMP)

Dokument zawierający dane dotyczące planu zarządzania ryzykiem [RMP 2020] związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Rozlytrek® został opublikowany 11.09.2020 r.

Dane, na podstawie których zdefiniowano ryzyka pochodzą z badań stanowiących program badawczy dla entrektynibu, tj. *STARTRK-1*, *STARTRK-2*, *ALKA -372-001* oraz *STARTRK-NG* obejmujących dorosłych, młodzież i dzieci (łącznie dla N=504), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę entrektynibu.

Dla każdego z podjętych zagadnień wskazano rutynowe środki minimalizacji ryzyka, które szczegółowo opisane są w *ChPL Rozlytrek®*. Nie określono żadnych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka oraz podano informację o kontynuowaniu monitorowania wskazanych ryzyk w ramach badań *STARTRK-2* oraz *STARTRK-NG*.

Wśród ważnych zidentyfikowanych zagrożeń wskazano m.in. zaburzenia serca (zastoinową niewydolność serca oraz wydłużenie odstępu QT).

Szczegółowe dane na temat poszczególnych zagadnień przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**

**Ważne zidentyfikowane zagrożenia dotyczące stosowania entrektynibu**

Ważne zidentyfikowane zagrożenia	
<b>Złamania</b>	
<b>Czynniki i grupy ryzyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych chorych podejrzewaną, najczęstszą przyczyną złamań wydaje się być przypadkowy uraz.</li> <li>• Entrektynib może powodować zawroty głowy i ataksję, co może przyczyniać się do upadków i złamań.</li> </ul>
<b>Działania minimalizujące ryzyko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkt 4.4 ChPL (złamania) i punkt 4.8 ChPL</li> <li>• Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak.</li> </ul>
<b>Zastoinowa niewydolność serca</b>	
<b>Czynniki i grupy ryzyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynniki ryzyka niewydolności serca obejmują: chorobę wieńcową, w tym wcześniejszy zawał mięśnia sercowego, wiek powyżej 65 lat, palenie, BMI powyżej 27 kg/m<sup>2</sup>, siedzący tryb życia, nieprawidłowości w profilu lipidowym, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, migotanie przedsionków, zastawkową wadę serca, nadużywanie alkoholu, infekcję i kardiomiopatię,</li> </ul>

Ważne zidentyfikowane zagrożenia	
	leczenie nowotworu, w tym większość powszechnie stosowanych środków chemioterapeutycznych (np. antycykliny, cyklofosfamid i radioterapia) oraz leczenie biologiczne i celowane mogące indukować zaburzenia serca.
Działania minimalizujące ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkty 4.2 ChPL (modyfikacja dawki) i 4.4 (zastoinowa niewydolność serca) i 4.8 (działania niepożądane).</li> <li>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak.</li> </ul>
Wydłużenie odstępu QT	
Czynniki i grupy ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wydłużenie odstępu QT występuje częściej u kobiet.</li> <li>Osoby mające wydłużenie odstępu QT przez całe życie mogą nie charakteryzować się wyraźnymi arytmiami, podczas gdy u innych osób mogą być bardzo nasilone, szczególnie arytmie typu <i>torsades de pointes</i>.</li> <li>Wydłużeniem odstępu QT mogą być obarczeni chorzy z wcześniej istniejącymi schorzeniami: arytmiami serca, zaburzeniami elektrolitowymi, chorobą niedokrwienną serca i jednoczesnym stosowaniem leków z możliwością wydłużenia odstępu QT.</li> </ul>
Działania minimalizujące ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkty 4.2 ChPL (modyfikacja dawki) i 4.4 (wydłużenie odstępu QT) i 4.8 (działania niepożądane).</li> <li>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak.</li> </ul>

W ramach potencjalnych zagrożeń odnotowano ciężkie reakcje neurologiczne oraz zaburzenia neurorozwojowe u dzieci.

Zestawienie danych dotyczących wskazanych obszarów zagrożeń zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 38.**

**Ważne potencjalne zagrożenia dotyczące stosowania entrektynibu**

Ważne potencjalne zagrożenia	
Ciężkie reakcje neurologiczne	
Czynniki i grupy ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych z przerzutowymi guzami mózgu może dojść do wystąpienia znaczących zaburzeń poznawczych.</li> <li>podczas badań klinicznych entrektynibu, 96,3% chorych miało przerzuty, a 22,2% miało przerzuty do OUN w ocenie badacza.</li> <li>Zaburzenia funkcji poznawczych wywołane chemioterapią są częstym skutkiem ubocznym i przyczyną zachorowalności u chorych na raka.</li> <li>Większości (85,2%) chorych otrzymujących entrektytib było wcześniej leczonych chemioterapią.</li> <li>Szczególnie często zaburzenia występować mogą w obrębie pamięci, uwagi, funkcji psychomotorycznych, szybkości przetwarzania informacji i funkcji wykonawczych.</li> </ul>
Działania minimalizujące ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkty 4.2 ChPL (Modyfikacja dawki), 4.4 (Funkcje poznawcze zaburzenia) i</li> </ul>

Ważne potencjalne zagrożenia	
	<p>4.7 (Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn) podejście do zarządzania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak.</li> </ul>
Zaburzenia neurorozwojowe u dzieci	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dowody opierają się na 13-tygodniowych badaniach toksykologicznych młodych szczurów.</li> <li>• Badanym zwierzętom podawano dawkę codziennie od 7 dnia po urodzeniu do 97 dnia (w przybliżeniu równoważny wiek od noworodka do dorosłego).</li> <li>• Oprócz działania na ośrodkowy układ nerwowy i skórę oraz obniżenie parametrów RBC, zaobserwowano wpływ na wzrost i rozwój w fazach dawkowania i regeneracji, w tym zmniejszenie przyrostu masy ciała i opóźnione dojrzewanie płciowe (przy <math>\geq 4</math> mg/kg/dobę, około 0,1-krotne narażenie człowieka na działanie AUC w zalecanej dawce).</li> <li>• Braki w ocenie neurobehawioralnej oraz uczenia się i pamięci (przy <math>\geq 8</math> mg/kg/dobę, około 0,2-krotne narażenie człowieka na działanie AUC w zalecanej dawce).</li> </ul>
Czynniki i grupy ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Małe dzieci leczone entrektynibem przez dłuższy czas do osiągnięcia dorosłości.</li> </ul>
Działania minimalizujące ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Punkt 4.2 (Modyfikacja dawki), Punkt 4.4 (Funkcje poznawcze zaburzenia) i punkt 5.3 (Badanie toksykologiczne młodych szczurów) ChPL zawiera zalecenia dotyczące zarządzania ryzykiem.</li> <li>• Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak.</li> </ul>

Uznano, że brakującymi informacjami jest stosowanie entrektynibu przez chorych ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby i bezpieczeństwo związane z długotrwałym stosowaniem leku.

Szczegółowe dane dotyczące braków informacji wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**  
**Brakujące informacje dotyczące stosowania entrektynibu**

Brakujące informacje	
Stosowanie u chorych z zaburzeniami czynności wątroby	
Działania minimalizujące ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: brak.</li> <li>• Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie GP41174.</li> </ul>
Bezpieczeństwo przy długotrwałym użytkowaniu	
Czynniki i grupy ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy leczeni entrektynibem dłużej niż 12 miesięcy</li> </ul>
Działania minimalizujące ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: brak</li> <li>• Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: brak</li> </ul>

### 3.2.5. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

#### Ocena na podstawie dokumentu EPAR 2020

W celu oceny stosunku korzyści do ryzyka produktu leczniczego Rozlytrek® wykorzystano informacje zawarte w dokumencie EMA 2020. Wskazanie rejestracyjne entrektytibu obejmuje chorych dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych, z guzami litymi ze stwierdzoną obecnością fuzji genu neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK), z chorobą miejscowo zaawansowaną, z przerzutami, u których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie może skutkować ciężką chorobą, którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK oraz nie mają zadowalających opcji leczenia. Produkt leczniczy Rozlytrek® w monoterapii wskazany jest również w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem ROS1.

Korzyści ze stosowania produktu leczniczego Rozlytrek® w populacji chorych z ROS1-dodatnim NDRP zostały opisane w zintegrowanej analizie 3 badań jednoramiennych, obejmującej 53 dorosłych chorych, w której czas trwania obserwacji wynosił co najmniej 12-miesiący, liczonych od czasu wystąpienia pierwszej odpowiedzi. Wszyscy chorzy uwzględnieni w analizach otrzymali co najmniej jedną dawkę entrektytibu, wykryto u nich zmiany nowotworowe sklasyfikowane jako mierzalne przed przystąpieniem do badania, nie otrzymywali wcześniej terapii inhibitorami ROS1, a ich stan sprawności sklasyfikowano jako wynoszący  $\leq 2$  wg skali ECOG. W analizie przedstawiono ponad to wyniki dla większej populacji: 94 chorych (okres obserwacji >12 miesięcy) oraz 161 chorych (okres obserwacji >6 miesięcy).

W obrębie korzyści ze stosowania produktu leczniczego Rozlytrek® wskazano, że:

- jest on produktem o działaniu przeciwnowotworowym, wykazującym trwałą odpowiedź w przypadku dorosłych chorych z zaawansowanym ROS1-dodatnim NDRP, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS. Odpowiedź ta została potwierdzona wynikami z długotrwałej obserwacji dużej populacji chorych. Przypuszcza się, że uzyskane wyniki ORR wpłyną na wartość PFS, co jednak nie pozwala stwierdzić bezpośredniej korelacji między PFS a OS;
- mimo faktu, iż wartości ORR i DOR są zbliżone do wartości osiągniętych w wyniku leczenia kryzotynibem (Xalkori®), uznano je jako „wybitne” i klinicznie znaczące;

- stwierdzone w badaniach uzyskanie odpowiedzi wewnątrzczaszkowej w przypadku chorych z *ROS1-dodatnim* NDRP i z przerzutami do mózgu (w tym chorych, którzy nie zostali poddani uprzednio radioterapii) sugeruje aktywność entrektytibu w przerzutach do OUN;
- ilość chorych z *ROS1-dodatnim* NDRP włączonych do populacji bezpieczeństwa w badaniach dla entrektytibu została określona jako ograniczona, ale dopuszczalna;
- profil toksyczności związany ze stosowaniem produktu leczniczego Rozlytrek® określono jako akceptowalny;
- nie istnieje ryzyko, że skuteczność leczenia zostanie zniwelowana przez toksyczność związaną z przyjmowaniem leku.

W dokumencie zidentyfikowano następujące obszary ryzyka:

- niewielka ilość chorych z *ROS1-dodatnim* NDRP z przerzutami do OUN, w związku z czym interpretację szacunkowych danych dotyczących skuteczności entrektytibu w tej populacji chorych należy przeprowadzać ostrożnie;
- brak danych dotyczących odpowiedzi w zakresie zmian wewnątrzczaszkowych u chorych *ROS1-dodatnich*, u których występują przerzuty do OUN;
- badania dla entrektytibu są badaniami jednoramiennymi, a sami chorzy zostali przydzieleni do poszczególnych grup w ramach kilku badań, co przekłada się na ograniczenie uzyskanych danych.

**Biorąc pod uwagę powyższe informacje w dokumencie *EMA 2020* uznano, iż stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Rozlytrek® stosowanego w leczeniu chorych z *ROS1-dodatnim* NDRP jest korzystny.**

## 4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- brak badań klinicznych z grupą kontrolną dla entrektytibu – w analizie wykorzystano dowody z eksperymentalnych badań jednoramiennych;
- analizowane badania zostały zaprojektowane jako otwarte, co wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego; należy jednak zauważyć, że w przypadku ENT dla każdego punktu końcowego ocena została wykonana przez niezależną, zaślepioną komisję;
- wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla entrektytibu pochodzą z badań trwających – w analizie wykorzystano najnowsze z aktualnie dostępnych danych, jednak nie są to ostateczne wyniki badań;
- brak możliwości wykonania porównania bezpośredniego – w raporcie przedstawiono natomiast wyniki porównania pośredniego, które wykonano techniką MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*), czyli porównania bez uwzględnienia wspólnej referencji. Odstąpiono od wykonania porównania pośredniego bez dostosowania w grupach wydzielonych (ang. *naive indirect comparison*), czyli porównania grup z różnych badań, które traktuje się jako pochodzące z tego samego badania. Zwykle unika się tego typu porównań, co wynika ze skłonności do stronniczości, które prowadzi do przeszacowania lub niedoszacowania efektu leczenia. Technika MAIC posiada pewne ograniczenia: bazuje ona na dostosowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice, istnieje jednak ryzyko niezidentyfikowania, a tym samym nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających wyniki (lub brak możliwości uwzględnienia znanych czynników), co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego. Biorąc pod uwagę, że wszystkie dostępne dotychczas badania dla entrektytibu to badania jednoramienne fazy I. lub II. wykorzystanie metody MAIC jest uzasadnione – analiza MAIC umożliwiła zniesienie heterogeniczności badań, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i wiarygodniejsze porównanie interwencji.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- analizę skuteczności ENT względem KRYZ przeprowadzono również na wyników porównania pośredniego kohorty chorych stosujących kryzotylib w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej względem chorych włączonych do zbiorczej analizy badań ALKA 372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. Analiza ta nie została opublikowana w pełnym tekście, dlatego też przez brak wystarczających informacji ocena badania dla kryztonibu nie była możliwa do przeprowadzenia. W źródłach danych (*ab. konf. Doebele 2019a* i dokument *EMA 2020*) nie przedstawiono danych demograficznych chorych, jednak zgodnie z informacją podaną przez autorów analizy, chorych z elektronicznej bazy danych wyselekcjonowano tak, aby byli jak najbardziej zbliżeni pod względem danych demograficznych do chorych z grupy ENT. Ponadto uznano, że jest to cenne źródło danych, ponieważ grupa kontrolna pochodząca z rzeczywistej praktyki klinicznej pozwala na uzupełnienie dowodów z badań klinicznych, szczególnie w obszarach, gdzie dane są ograniczone, a przeprowadzenie badań randomizowanych jest utrudnione;
  - pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach dla ENT był ORR a nie OS lub PFS;
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia dla interwencji i populacji w niniejszej analizie.



## 5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo entrektytibu w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. Biorąc pod uwagę, że obecnie jedyną opcją finansowaną w Polsce we wnioskowanej populacji jest kryzotylib, w ramach niniejszej analizy stanowi on komparator dla entrektytibu.

Analiza skuteczności entrektytibu została przeprowadzona na podstawie danych dotyczących łącznie 161 chorych uczestniczących w trzech badaniach: ALKA 372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. Są to najnowsze dostępne wyniki dla entrektytibu. Wyniki skuteczności uzupełniono o dane dla 53 lub 94 chorych. W ramach oceny bezpieczeństwa przeanalizowano wyniki dla populacji liczącej 134 chorych lub 210 chorych.

W raporcie przedstawiono wyniki porównania pośredniego z zastosowaniem techniki MAIC opierającej się na badaniach jednoramiennych – zbiorczej analizie badań koszykowych fazy I i II dla entrektytibu (badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2) oraz jednoramiennego badania fazy I dla kryzotylibu – PROFILE 1001. Analizę skuteczności ENT względem KRYZ uzupełniono o wyniki porównania pośredniego kohorty chorych stosujących kryzotylib w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej względem chorych włączonych do zbiorczej analizy badań ALKA 372-001, STARTRK-1, STARTRK-2.

### Ocena skuteczności – porównanie pośrednie ENT vs KRYZ

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

### Ocena skuteczności – zbiorcza analiza badań jednoramiennych

[REDACTED]

[REDACTED], a w ocenie zaślepionego, niezależnego komitetu 15,7 mies. Analiza w podgrupach wskazuje na dłuższą medianę PFS wśród chorych bez przerzutów do OUN na początku badania w porównaniu z chorymi, u których na początku badania występowały przerzuty do OUN wg oceny badacza (mediana PFS wyniosła odpowiednio: 19,0 mies. vs 11,8 mies.) oraz wg oceny BICR (mediana PFS wyniosła odpowiednio 16,8 mies. vs 13,6 mies.) Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie OUN lub zgonu w populacji ogólnej wyniosła 24,8 mies. [REDACTED]

[REDACTED]

Mediana **czasu IPFS dotycząca zmian śródczaszkowych** oceniana wśród w podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania wyniosła 8,3 mies. (chorzy ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi) oraz 12,0 mies. (chorzy ze zmianami mierzalnymi).

[REDACTED]

**W przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), w tym odpowiedzi mierzonej w obrębie czaszki (OIRR) odnotowano wynik istotny klinicznie, tj. częstość odpowiedzi wyniosła  $\geq 50\%$ .** W związku z powyższym u większości chorych leczonych ENT stwierdzono klinicznie istotną odpowiedź na leczenie w obrębie zmian docelowych, w tym wśród chorych ze stwierdzonymi przerzutami do OUN na początku badania. Częstość występowania ORR w populacji ogólnej, podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania oraz bez przerzutów do OUN na początku badania była zbliżona i mieściła się w zakresie od ok. 62% do 70%. Obiektywną odpowiedź na leczenie w obrębie czaszki odnotowano natomiast u 52,2% chorych ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi oraz u 79,2% chorych ze zmianami mierzalnymi.

**Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR) oraz chorobę stabilną (SDi)** stwierdzono kolejno u 8,7%, 58,4% i 8,7% chorych w populacji ogólnej. Analiza w podgrupie chorych z przerzutami na początku badania oraz w podgrupie chorych bez przerzutów na początku badania (ocena badacza) wskazuje na wystąpienie odpowiedzi na leczenie odpowiednio u 7,1% vs 9,5% w przypadku CR, u 55,4% vs 60,0% w przypadku PR oraz u 7,1% vs 9,5% w przypadku SDi. W przypadku oceny zmian w OUN na początku badania przez BICR uzyskano podobne wyniki, tj. 6,5% vs 9,6% (CR), 58,7 vs 58,3 (PR) oraz 6,5% vs 9,6% (SDi).



**Mediana czasu trwania odpowiedzi** dla chorych ogółem wyniosła 15,7 mies. W podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania oraz w podgrupie chorych bez przerzutów do OUN na początku badania mediana DOR odpowiada kolejno 14,9 mies. i 24,6 mies. Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi oceniana w obrębie czaszki (DOIR) wśród chorych ze stwierdzonymi przerzutami do OUN na początku badania wyniosła 12,9 mies. zarówno w podgrupie chorych z mierzalnymi i niemierzalnymi zmianami, jak i w podgrupie chorych wyłącznie ze zmianami mierzalnymi.

**Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi** na leczenie było wysokie i wskazuje na wystąpienie 6-miesięcznej, 9-miesięcznej oraz 12 miesięcznej odpowiedzi u 83%, 75% oraz

63% chorych w populacji ogólnej. [REDACTED]

[REDACTED]

### Ocena bezpieczeństwa

[REDACTED]

Wszystkie zgony odnotowane łącznie podczas trzech badań – ALKA-372 001, STARTRK-1, STARTRK-2 dla wnioskowanej populacji oceniono jako niezwiązane z leczeniem. W momencie odcięcia wyników, który odpowiada medianie czasu obserwacji wynoszącej 8,3 mies., zgon wystąpił u 9 (6,7%) chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u 11% chorych poddanych terapii ENT. Natomiast zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem raportowano u 93,3% chorych – w większości były to zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 3. i 4. stopniu nasilenia wystąpiły odpowiednio u 30,6% i 3,7% chorych. U 33,6% chorych wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem skutkowało redukcją dawki, natomiast u 5,2% oraz u 27,6% chorych odpowiednio zakończeniem (ang. *discontinuation*) i przerwaniem (ang. *interruption*) leczenia.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych najczęściej występowały: zaburzenia smaku (42,9% chorych), zawroty głowy (34,3% chorych) oraz zaparcia (31,4% chorych). Z kolei najczęściej występujące zdarzenia o 3. Stopniu nasilenia to wzrost masy ciała (8,1% chorych), zwiększenie stężenia ALT (3,3% chorych) oraz biegunka (2,9% chorych). Siedmiu (3,3%) chorych doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o 4. stopniu nasilenia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 37,3% chorych. Natomiast zdarzenia niepożądane odnotowano u wszystkich chorych, a zdarzenia prowadzące do zakończenia leczenia (ang. *discontinuation*), przerwania leczenia (ang. *interruption*) i redukcji dawki wystąpiły odpowiednio u 9,0%, 44,8% i 34,3% chorych.

Zdarzenia niepożądane o  $\geq 3$  stopniu nasilenia wystąpiły u 61,2% chorych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-5. należą wzrost masy ciała i duszności, odnotowane odpowiednio u 8,2% i 6,7% chorych. Pozostałe zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia występowały nie częściej niż u ok. 4% chorych.

Analiza przeprowadzona dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych wyodrębnionych zgodnie z klasyfikacją MedDRA wykazała, że najczęściej odnotowywano zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych.

### **Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa**

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla entrekty nibu wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Rozlytrek®*, *FDA 2019* oraz *WHO UMC 2020*.

W dokumentach tych wskazano, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: uczucie zmęczenia, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęk, zawroty głowy, biegunka, nudności, upośledzenie czucia, duszność, niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, ból, zaburzenia poznawcze, wymioty, kaszel i gorączka. Wśród ciężkich działań niepożądanych wymieniono: zakażenie płuc (5,2%), duszność (4,6%), zaburzenia poznawcze (3,8%) oraz plyn w jamie opłucnej (2,4%).

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazie WHO UMC należały zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

**Stosunek korzyści do ryzyka leku Rozlytrek® oceniono** na podstawie dokumentu *EMA 2020* i **uznano za korzystny w analizowanym wskazaniu**. Wnioski płynące z przedstawionych dowodów naukowych świadczą o działaniu przeciwnowotworowym entrekty nibu. EMA zaleca monitorowanie ryzyka związanego ze złamaniami, zastoinową niewydolnością serca oraz wydłużeniem odstępu QT podczas stosowania ENT, w związku z

czym w obowiązującym *ChPL Rozlytrek®* zawarto zalecenia dotyczące rutynowych środków minimalizujących ryzyko związane z tymi zdarzeniami.

## Wnioski

[REDACTED]

Należy podkreślić, że terapie celowane dla chorych z rearanżacją genu *ROS1* powinny wykazywać aktywność w ośrodkowym układzie nerwowym. Wśród 36% chorych na NDRP z rearanżacją *ROS1* odnotowuje się przerzuty do mózgu, a następnie rozwijają się kolejne przerzuty wewnątrzczaszkowe. U większości chorych ze stwierdzonymi przerzutami do OUN na początku badania stwierdzono klinicznie istotną odpowiedź na leczenie. Natomiast kryzotylib wykazuje nieoptymalną penetrację do OUN, co potwierdzono w badaniu z udziałem chorych z *ALK*-dodatnim NDRP.

[REDACTED]

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania entrektylibu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że **zasadnym jest stosowanie entrektylibu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii dorosłych chorych z NDRP z rearanżacją genu *ROS1*.**

---

## 6. Dyskusja

Analiza porównawcza entrektytibu stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1 względem kryzotylibu wykazała na możliwą przewagę skuteczność entrektytibu w odniesieniu do częstości występowania zgonów. Udowodniono, że entrektytib redukuje ryzyko zgonu w porównaniu z kryzotylibem zarówno przy założeniu niskiej, jak i wysokiej częstości przerzutów do OUN na początku badania. Ponadto wyniki zbiorczej analizy badań jednoramiennych dla ENT wskazują na wysoką aktywność przeciwnowotworową entrektytibu, o czym dowodzi znaczny odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród chorych z przerzutami do OUN na początku badania.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Jej wyniki oparte zostały na eksperymentalnych badaniach jednoramiennych, które w świetle częstości występowania niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ROS1, obejmują stosunkowo liczną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest relatywnie wysoka. Należy zauważyć, że pomimo wykorzystania w analizie danych dla interwencji badanej wyłącznie z badań jednoramiennych, były to badania wysokiej jakości (badania dla ENT oceniono na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów w skali NICE, natomiast badanie dla kryzotylibu na 6 z 8 możliwych do uzyskania punktów w skali NICE).

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z eksperymentalnych badań jednoramiennych. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne. Populacja chorych uczestniczących w badaniach dla entrektytibu jest w pełni zgodna z populacją rejestracyjną a tym samym odpowiada populacji wnioskowanej.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych, nie wykazało istnienia żadnego badania klinicznego dla entrektytibu, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

---



Tradycyjne podejście dotyczące wyboru leczenia nowotworów opiera się głównie na lokalizacji oraz histologii guza. Obecnie coraz częściej o wyborze leczenia decydują specyficzne biomarkery lub cechy genomowe guza u danego chorego. Postępy w technologii sekwencjonowania DNA pozwoliły zidentyfikować rzadkie zmiany genomowe w małych subpopulacjach w wielu typach guzów litych, zwiększając możliwość wykorzystania samej genetyki nowotworu do kierowania wyborami terapeutycznymi. W 2017 roku w badaniu *MOSCATO-01* wykazano, że wykorzystanie wyłącznie genomiki w podejmowaniu decyzji terapeutycznych może poprawić wyniki kliniczne chorych [Massard 2017]. W świetle tych informacji zastosowanie terapii ukierunkowanej na określone zmiany molekularne stało się przełomem w onkologii precyzyjnej. Obecnie zaleca się stosowanie terapii celowanych, które stanowią zindywidualizowane podejście do leczenia nowotworu i dają znacznie większe szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie niż standardowe terapie.

Ze względu na mechanizm działania terapii celowanych w porównaniu z konwencjonalnymi cytostatykami wykazują one niewiele działań niepożądanych. Ponadto możliwy jest indywidualny dobór terapii dla chorych, którzy odniosą największą korzyść z zastosowanego leczenia w wyniku genetycznej predyspozycji komórek nowotworowych na działanie leku [Krawczyk 2009]. Stosowanie terapii celowanej może zatem skutkować maksymalną do uzyskania korzyścią kliniczną, a w konsekwencji powodować zmniejszenie całkowitego kosztu dla opieki zdrowotnej, ponieważ unika się stosowania terapii konwencjonalnej oraz wszelkich związanych z tym działań niepożądanych lub powikłań [White-Al Habeeb 2016].

Należy podkreślić, że pomimo stałego postępu w diagnostyce i terapii 5-letnie przeżycie pozostają niezadowolające, co spowodowane jest głównie rozpoznawaniem tego nowotworu w wysokim stopniu zaawansowania, które uniemożliwia przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego – jedynej metody pozwalającej obecnie na pełne wyleczenie. Chemioterapia (np. gemcytabina, docetaksel, winorelbina, pemetreksed), w porównaniu z BSC, wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz poprawia jakość życia, jednak u większości chorych dochodzi do progresji choroby, nawet po ok. 3 miesiącach. Leczenie systemowe klasyczną chemioterapią chorych z NDRP przynosi zatem niezadowolające efekty kliniczne. Obecna praktyka kliniczna w Polsce, w leczeniu chorych z NDRP i z rearanżacją genu *ROS1* obejmuje zastosowanie kryzotyribu – jest to jedyna finansowana terapia w dedykowanym programem lekowym (B.6.).

Jednym z większych problemów podczas leczenia chorych z ROS1-dodatnim NDRP są częste i trudne w leczeniu przerzuty do mózgu (charakterystyczne dla przebiegu tego nowotworu). Kryzotylib charakteryzuje się niską przenikalnością bariery krew-mózg, co potwierdzono w badaniu z udziałem chorych na NDRP z ALK-dodatnim. W badaniach włączonych do niniejszej analizy dla entrektytibu obiektywną odpowiedź na leczenie w obrębie czaszki obserwowano aż u 79,2% chorych z przerzutami do mózgu na początku badania. Na aktywność entrektytibu w obrębie OUN oraz skuteczność w zapobieganiu przerzutom do mózgu zwrócono uwagę także w najnowszej rekomendacji finansowej wydanej przez NICE w 2020 roku.

Dowodów dotyczących skuteczności leczenia entrektytibem we wnioskowanej populacji chorych dostarczyła zbiorcza analiza koszykowych, wielkośrodkowych, otwartych, jednoramiennych badań fazy I/II – ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. Badania koszykowe są coraz częściej wykorzystywane w onkologii jako potencjalne źródło danych klinicznych niezbędnych do wsparcia zmian w podejściu do leczenia. Ponadto rzadkie typy nowotworów stanowią wyzwanie zdrowotne, ponieważ tradycyjne projekty badań randomizowanych, mogą nie włączać wystarczającej liczby chorych w celu zapewnienia odpowiedniej mocy testu, a tym samym istotności statystycznej. Najnowszym projektem badania klinicznego są badania koszykowe pozwalające na włączenie chorych z guzami o określonym profilu genetycznym zamiast określonej histologii. Koszykowe jednoramienne, nierandomizowane badania kliniczne są akceptowane w praktyce onkologicznej zarówno przez klinicystów, jak i organy regulacyjne.

Jak wspomniano wcześniej dostępne dotychczas badania dla entrektytibu to badania jednoramienne fazy I lub II. W związku z powyższym w celu oceny skuteczności interwencji badanej w porównaniu z interwencją kontrolną konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. W raporcie przedstawiono wyniki analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*), czyli porównania bez uwzględnienia wspólnej referencji. Odstąpiono od wykonania porównania pośredniego bez dostosowania w grupach wydzielonych (ang. *naive indirect comparison*), czyli porównania grup z różnych badań, które traktuje się jako pochodzące z tego samego badania. Zwykle unika się tego typu porównań, co wynika ze skłonności do stronniczości, które prowadzi do przeszacowania lub niedoszacowania efektu leczenia. Technika MAIC posiada pewne ograniczenia: bazuje ona na dostosowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice, istnieje jednak ryzyko niezidentyfikowania, a tym samym nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających wyniki (lub brak możliwości uwzględnienia znanych czynników), co może wiązać się z wystąpieniem błędu

systematycznego. Biorąc pod uwagę, że wszystkie dostępne dotychczas badania dla entrektytibu to badania jednoramienne fazy I. lub II. wykorzystanie metody MAIC jest uzasadnione – analiza MAIC umożliwiła zniesienie heterogeniczności badań, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i wiarygodniejsze porównanie interwencji.

Analizę skuteczności ENT względem KRYZ uzupełniono o wyniki porównania pośredniego kohorty chorych stosujących kryzotylib w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej względem chorych włączonych do zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK 1, STARTRK-2. Analiza ta nie została opublikowana w pełnym tekście, dlatego też przez brak wystarczających informacji ocena jakości badania dla kryzotylibu nie była możliwa do przeprowadzenia. W abstrakcie nie przedstawiono danych demograficznych chorych, jednak zgodnie z informacją podaną przez autorów analizy, chorych z elektronicznej bazy danych wyselekcjonowano tak, aby byli jak najbardziej zbliżeni pod względem danych demograficznych do chorych z grupy ENT. Ponadto uznano, że jest to cenne źródło danych, ponieważ grupa kontrolna pochodząca z rzeczywistej praktyki klinicznej pozwala na uzupełnienie dowodów z badań klinicznych, szczególnie w obszarach, gdzie dane są ograniczone, a przeprowadzenie badań randomizowanych jest utrudnione.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach dla ENT była ORR, co jest akceptowalnym podejściem w badaniach klinicznych w dziedzinie onkologii. Inne, bardziej bezpośrednie punkty końcowe takie jak OS, PFS przedstawiono w ramach analizy drugorzędowych punktów końcowych. Parametr OS stanowi złoty standard w chorobach nowotworowych, jednak wymaga dłuższego czasu trwania badania, podczas którego wystąpi odpowiednia liczba zgonów niezbędnych do oszacowania mediany czasu przeżycia. W ramach niniejszej analizy wykazano, że w przypadku chorych leczonych entrektytibem mediana OS nie została jeszcze osiągnięta – ten fakt może stanowić o skuteczności analizowanej interwencji.

---

Na podstawie porównania pośredniego udowodniono, że entrektytib redukuje ryzyko zgonu w porównaniu z kryzotybibem we wszystkich trzech scenariuszach, które zakładają różną częstość przerzutów do OUN.

Analiza przeprowadzona dla entrektytibu w odniesieniu do PFS wykazała, że mediana PFS mieściła się w zakresie ok. 14 – 16 miesięcy oraz w zakresie ok. 17 – 19 miesięcy (odpowiednio w ocenie badacza i niezależnej komisji). PFS w ocenie niezależnej komisji stanowiło kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Dla tego punktu końcowego mediany PFS w grupie ENT i KRYZ były porównywalne, a uzyskane wyniki nie wskazują na istnienie istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wyniki porównania pośredniego kohorty chorych stosujących kryzotybib w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej względem chorych włączonych do zbiorczej analizy badań dla entrektytibu świadczą natomiast o dłuższej medianie PFS w grupie ENT w porównaniu z grupą KRYZ. Wartość parametru HR wynosząca 0,44 (95% CI: 0,27; 0,74) dowodzi o niższym ryzyku progresji choroby lub zgonu w grupie badanej względem grupy kontrolnej. Wynik na korzyść ENT był istotny statystycznie. Dopasowanie danych z praktyki klinicznej dla kryzotybibu do danych uzyskanych ze zbiorczej analizy wyników dla ENT daje wiarygodny wyznacznik możliwej, względnej skuteczności obu opcji terapeutycznych w takiej populacji w jakiej entrektytib będzie stosowany.

Podczas leczenia entrektytibem odnotowano wysoki, klinicznie znaczący odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), jak również odsetek odpowiedzi mierzonej w obrębie czaszki (OIRR). W związku z powyższym u większości chorych leczonych ENT stwierdzono klinicznie istotną odpowiedź na leczenie w obrębie zmian docelowych, w tym wśród chorych ze stwierdzonymi przerzutami do OUN na początku badania. Odpowiedź na leczenie entrektytibem była również trwała, o czym świadczy długa mediana czasu trwania odpowiedzi.

Profil bezpieczeństwa terapii ENT jest korzystny, częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o 3.-4. stopniu nasilenia była niewielka u chorych stosujących ENT. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała 1.-2. stopień nasilenia.

Wśród chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją *ROS1* istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do terapii wykazujących aktywność w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Blisko u 40% chorych stwierdza się przerzuty do OUN

---

---

w momencie rozpoznania nowotworu, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i znacznym obniżeniem jakości życia. Chorzy z miejscowo zaawansowanym i przerzutowym *ROS*-dodatnim NDRP osiągają niesatysfakcjonujące wyniki kliniczne, jeśli leczenie przebiega bez terapii celowanej. W jednym z badań obejmującym 103 chorych z *ROS1*-dodatnim NDRP nieleczonych terapią celowaną, mediany PFS i OS były krótkie i wynosiły odpowiednio około 8 i 20 miesięcy [Park 2018]. Należy podkreślić, że nie istnieją dowody na to, aby kryzotynib, czyli jedyna obecnie zatwierdzona terapia dostępna w leczeniu populacji wnioskowanej, wykazywał aktywność w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [Patil 2018].

**Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność terapii oraz niezaspokojoną potrzebę chorych w zakresie dostępu do terapii wykazujących aktywność w obrębie OUN, objęcie refundacją ENT należy uznać za zasadne.**

---

## 7. Załączniki

### 7.1. Zakończone (niepublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

**Tabela 40.**

**Zakończone (niepublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla entrectynibu w populacji docelowej**

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Multicenter, Phase II, Neoadjuvant and Adjuvant Study of Alectinib, Entrectinib, or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Patients With Stages I-III Non-Small Cell Lung Cancer With ALK, ROS1, NTRK, or BRAF v600E Molecular Alterations	Clinical Trials: NCT04302025	W fazie rekrutacji	Genentech, Inc.	Interwencyjne, wieloośrodkowe, otwarte, fazy II	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych u chorych z resekcyjnymi guzami w stadium IA2, IB, IIIA lub z resekcyjnym i nieleczonym (stadium IIIB) NDRP z wybranymi zmianami molekularnymi.	Lipiec 2020	Luty 2028

## 7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 41.

Strategia wyszukiwania w bazach Embase i Cochrane wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla entrektytibu

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"non small cell" OR "non-small cell" OR "non-small-cell" OR "nonsmall cell" OR adenocarcinoma OR "giant cell" OR macrocellular OR squamous OR "giant-cell" OR "spindle cell" OR "large-cell" OR "spindle-cell"	29 815	488 977
#2	lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic	106 131	1 401 555
#3	cancer* OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*	216 488	4 151 578
#4	#1 AND #2 AND #3	14 529	158 610
#5	NSCLC OR "n.s.c.l.c."	9 053	82 146
#6	#4 OR #5	15 016	169 422
#7	entrectinib OR Rozlytrek OR "RXDX-101" OR "RXDX 101" OR "NMS-E628" OR "NMS E628"	11	317**
#8	#6 AND #7	7*	156
#9	[conference abstracts OR embase]/lim	n/d	151

\*6 publikacji pochodziło z bazy CENTRAL (ang. The Cochrane Central Register of Controlled Trials – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library)

\*\*dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 7.07.2020 r.

Tabela 42.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla entrektytibu

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"non small cell" [All Fields] OR "non-small cell" [All Fields] OR "non-small-cell" [All Fields] OR "nonsmall cell" [All Fields] OR adenocarcinoma [All Fields] OR "giant cell" [All Fields] OR macrocellular [All Fields] OR squamous [All Fields] OR "giant-cell" [All Fields] OR "spindle cell" [All Fields] OR "large-cell" [All Fields] OR "spindle-cell" [All Fields]	689 281
#2	lung [All Fields] OR pulmonary [All Fields] OR bronchial [All Fields] OR bronchogenic [All Fields]	1 374 663
#3	cancer* [All Fields] OR neoplasm* [All Fields] OR neoplasia* [All Fields] OR neoplastic [All Fields] OR tumor* [All Fields] OR tumour* [All Fields] OR carcinoma* [All Fields]	4 338 729
#4	#1 AND #2 AND #3	144 932

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#5	NSCLC [All Fields] OR "n.s.c.l.c." [All Fields]	69 795
#6	#4 OR #5	146 106
#7	entrectinib [All Fields] OR Rozlytrek [All Fields] OR "RXDX-101" [All Fields] OR "RXDX 101" [All Fields] OR "NMS-E628" [All Fields] OR "NMS E628" [All Fields]	111
#8	#6 AND #7	40

Data wyszukiwania: 7.07.2020 r.

**Tabela 43.**

**Strategia wyszukiwania w bazach Embase i Cochrane wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla kryzotyribu**

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"non small cell" OR "non-small cell" OR "non-small-cell" OR "nonsmall cell" OR adenocarcinoma OR "giant cell" OR macrocellular OR squamous OR "giant-cell" OR "spindle cell" OR "large-cell" OR "spindle-cell"	29 815	488 977
#2	lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic	106 131	1 401 555
#3	cancer* OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*	216 488	4 151 578
#4	#1 AND #2 AND #3	14 529	158 610
#5	NSCLC OR "n.s.c.l.c."	9 053	82 146
#6	#4 OR #5	15 016	169 422
#7	"ROS1" OR "ROS-1" OR "ROS 1" OR "proto-oncogene protein" OR "proto oncogene protein"	929	3517
#8	#6 AND #7	101	2 221
#9	Crizotinib OR "pf 02341066" OR "pf 1066" OR "pf 2341066" OR "PF 02341066" OR pf02341066 OR pf1066 OR "pf-1066" OR pf2341066 OR "PF-02341066" OR "PF-2341066" OR xalkori	317	5443**
#10	#8 AND #9	30*	691
#11	"random" OR "randomised" OR "randomized" OR "randomly" OR "randomisation" OR "randomization" OR "RCT" OR "controlled" OR "control" OR "controls" OR "prospective" OR "prospectived" OR "prospectives" OR "prospectively" OR "comparative" OR "randomized" OR "comparatively" OR "study" OR "studies" OR "cohort" OR "cohorts" OR "retrospective" OR "randomized" OR "retrospectives" OR "retrospectively" OR "observational" OR "experimental" OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR "trial" OR "trail" OR "trials" OR "blind" OR "blinded" OR "blinding" OR "mask" OR "masked" OR "masking"	n/d	16 468 190***
#12	#10 AND #11	n/d	512
#13	[conference abstracts OR embase]/lim	n/d	496

\*29 publikacji pochodziło z bazy CENTRAL (ang. The Cochrane Central Register of Controlled Trials – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library)



\*\*dodatkowo zastosowano deskryptor tn

\*\*\*dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 7.07.2020 r.

**Tabela 44.**
**Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla kryzotyribu**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"non small cell" [All Fields] OR "non-small cell" [All Fields] OR "non-small-cell" [All Fields] OR "nonsmall cell" [All Fields] OR adenocarcinoma [All Fields] OR "giant cell" [All Fields] OR macrocellular [All Fields] OR squamous [All Fields] OR "giant-cell" [All Fields] OR "spindle cell" [All Fields] OR "large-cell" [All Fields] OR "spindle-cell" [All Fields]	689 281
#2	lung [All Fields] OR pulmonary [All Fields] OR bronchial [All Fields] OR bronchogenic [All Fields]	1 374 663
#3	cancer* [All Fields] OR neoplasm* [All Fields] OR neoplasia* [All Fields] OR neoplastic [All Fields] OR tumor* [All Fields] OR tumour* [All Fields] OR carcinoma* [All Fields]	4 338 729
#4	#1 AND #2 AND #3	144 932
#5	NSCLC [All Fields] OR "n.s.c.l.c." [All Fields]	69 795
#6	#4 OR #5	146 106
#7	"ROS1" [All Fields] OR "ROS-1" [All Fields] OR "ROS 1" [All Fields] OR "proto-oncogene protein" [All Fields] OR "proto oncogene protein" [All Fields]	4 999
#8	#6 AND #7	975
#9	Crizotinib [All Fields] OR "pf 02341066" [All Fields] OR "pf 1066" [All Fields] OR "pf 2341066" [All Fields] OR "PF 02341066" [All Fields] OR pf02341066 [All Fields] OR pf1066 [All Fields] OR "pf-1066" [All Fields] OR pf2341066 [All Fields] OR "PF-02341066" [All Fields] OR "PF-2341066" [All Fields] OR xalkori [All Fields]	2 395
#10	#8 AND #9	298
#11	"random" [All Fields] OR "randomised" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "randomly" [All Fields] OR "randomisation" [All Fields] OR "randomization" [All Fields] OR "RCT" [All Fields] OR "controlled" [All Fields] OR "control" [All Fields] OR "controls" [All Fields] OR "prospective" [All Fields] OR "prospectived" [All Fields] OR "prospctives" [All Fields] OR "prospectively" [All Fields] OR "comparative" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "comparatively" [All Fields] OR "study" [All Fields] OR "studies" [All Fields] OR "cohort" [All Fields] OR "cohorts" [All Fields] OR "retrospective" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "retrospectives" [All Fields] OR "retrospectively" [All Fields] OR "observational" [All Fields] OR "experimental" [All Fields] OR "cross-sectional" [All Fields] OR "cross sectional" [All Fields] OR "follow up" [All Fields] OR "follow-up" [All Fields] OR "trial" [All Fields] OR "trail" [All Fields] OR "trials" [All Fields] OR "blind" [All Fields] OR "blinded" [All Fields] OR "blinding" [All Fields] OR "mask" [All Fields] OR "masked" [All Fields] OR "masking" [All Fields]	15 368 895
#12	#10 AND #11	183

Data wyszukiwania 7.07. 2020 r.

### 7.3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 45.  
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Chu 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Medline, Medline In-Process, Embase i Cochrane (CENTRAL, CDSR, DARE, HTAD). Uwzględniono także rejestry badań klinicznych, organy oceny technologii medycznych i materiały konferencyjne z ostatnich 3 lat. Elektroniczne poszukiwania baz dla populacji z ROS1-dodatnim NDRP przeprowadzono w październiku 2018 i marcu 2019 roku. Wyszukiwanie w bazach danych nie było ograniczone językiem.	Porównanie pośrednie entrektytibu z alternatywnymi terapiami ukierunkowanymi molekularnie na fuzję ROS1 w NDRP.	Wyniki porównania pośredniego (analiza MAIC) wykazały wyższą skuteczność entrektytibu w porównaniu z kryzotylibem dla wszystkich 3 scenariuszy zakładających różny odsetek chorych z przerzutami do OUN w odniesieniu do ORR. Względna wartość parametru OR dla obiektywnej odpowiedzi zawierała się w zakresie od 2,43 (95% CI: 1,37; 8,57) do 2,74 (95% CI: 1,22; 7,02) w zależności od scenariusza. Stosowanie entrektytibu wiązało się z poprawą całkowitego czasu przeżycia (OS), przy czym różnice między ENZ i KRYZ nie były istotne statystycznie dla żadnego ze scenariuszy. Na podstawie trzech scenariuszy stwierdzono, iż stosowanie entrektytibu i kryzotylibu wiąże się ze zbliżonym czasem do progresji choroby lub zgonu (PFS) – zarówno gdy przyjęto, iż PFS w badaniu PROFILE 1001 oceniała niezależna komisja lub badacz. Wyjątek stanowił 3 scenariusz, w którym przyjęto, że oceny PFS dokonywał badacz (obserwowano gorsze wyniki dla ENT vs KRYZ).

## 7.4. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 46.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz.1

Domena*		Chu 2020
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE**
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE

Domena*		Chu 2020
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE**
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska jakość

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

\*\*odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”; odpowiedź NIE obejmuje także przypadki, dla których niemożliwe było określenie danych informacji na podstawie publikacji (b/d)

\*\*\*charakterystyka została przedstawiona tylko dla wybranych badań

## 7.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 47.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Rozlytrek OR entrectinib	15
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	entrectinib	0
	Rozlytrek	0
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	entrectinib	1
	Rozlytrek	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	entrectinib OR Rozlytrek	29
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	(entrectinib OR Rozlytrek)	12
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(entrectinib OR Rozlytrek)	8
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	entrectynib	0
	Rozlytrek	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa  
 Data wyszukiwania: 23.09.2020 r.

## 7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 7.6.1. Badanie STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001

Badania koszykowe STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Drilon 2020)			
Badanie	Z uwagi na zasady ekstrakcji w raporcie uwzględniono dane dla najliczniejszej populacji tj. 161 chorych stosujących entrektytib w dawce 600 mg na dobę. Wyniki uzupełniono o dane dla 53 chorych, ponieważ dotyczyły punktów końcowych bądź podgrup niedostępnych dla 161 chorych.		
	STARTRK-1 Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy I	STARTRK-2 Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy II	ALKA-372-001 Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, krajowe, otwarte, fazy I
Opis utraty chorych z badania	Brak <sup>17</sup>		
Skala NICE	7/8 (brak sformułowania, że chorzy byli włączani kolejno)	7/8 (brak sformułowania, że chorzy byli włączani kolejno)	7/8 (brak sformułowania, że chorzy byli włączani kolejno)
Klasyfikacja AOTMiT	IID	IID	IID
Sponsor	Ignyta/F Hoffmann-La Roche		
Liczba ośrodków	W badaniu brało udział 11 ośrodków z 3 krajów (Republika Korei, Hiszpania, Stany Zjednoczone).	W badaniu brało udział 150 ośrodków z 15 krajów (Australia, Belgia, Francja, Niemcy, Hong Kong, Włochy, Japonia, Republika Korei, Holandia, Polska, Singapur, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone).	W badaniu brały udział 2 ośrodki z Włoch.

<sup>17</sup> w publikacji przedstawiono informację ilu chorych przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Dane te przedstawiono w rozdziale dot. oceny bezpieczeństwa

Badania koszykowe <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> , <i>ALKA-372-001</i> ( <i>Drilon 2020</i> )			
Okres obserwacji	<p>W raporcie przedstawiono wyniki zintegrowanej analizy ww. badań gromadzonych do 31.05. 2018 r. (analiza skuteczności N=53, analiza bezpieczeństwa N=134), dla której mediana czasu obserwacji wyniosła 15,5 mies. (IQR: 13,4; 20,2) oraz najnowsze dane dla N=161 (analiza skuteczności) oraz N=209 (analiza bezpieczeństwa).</p> <p>Okres włączania chorych do poszczególnych badań obejmował odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ALKA-372-001</i>: od 26 października 2012 roku do 27 marca 2018 roku;</li> <li>• <i>STARTRK-1</i>: od 7 sierpnia 2014 roku do 10 maja 2018 roku;</li> <li>• <i>STARTRK-2</i>: od 19 listopada 2015, rekrutacja do badania klinicznego nadal trwa.</li> </ul>		
Analiza statystyczna	<p>Poziom istotności statystycznej <math>p=0,05</math>. Liczba oraz odsetek odpowiedzi wraz z odpowiadającymi im CI zostały określone przy wykorzystaniu 95% dwustronnego przedziału ufności Cloppera–Pearsona. W analizie przeżycia do oszacowania punktów końcowych z odpowiadającymi im przedziałami ufności (95% CI) zastosowano estymator Kaplana-Meiera.</p>		
Podejście do testowanej hipotezy	n/d		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli chorzy <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• miejscowo zaawansowane lub przerzutowe guzy lite potwierdzone histologicznie lub cytologicznie, ze zmianami w genie <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i>, <i>NTRK3</i>, <i>ROS1</i> lub <i>ALK</i>;</li> <li>• obecność zmian mierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;</li> <li>• dozwolona jest wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, w tym kryzotynib, cerytynib oraz leki badane;</li> <li>• dozwolona jest wcześniejsza radioterapia;</li> <li>• dozwolone jest włączenie chorych z kontrolowanymi, bezobjawowymi, przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>• ustąpienia wszystkich efektów toksycznych uprzednio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowo zaawansowane lub przerzutowe guzy lite potwierdzone histologicznie lub cytologicznie, ze zmianami w genie <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i>, <i>NTRK3</i>, <i>ROS1</i> lub <i>ALK</i>. Chorzy, u których rozpoznano chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, u których występuje rearanżacja genu stanowiącego kryterium włączenia do analizy, mogą kwalifikować się do badania pod warunkiem spełnienia wszystkich innych kryteriów włączenia / wyłączenia;</li> <li>• w przypadku chorych włączonych do badania, u których rozpoznanie wykonano za pomocą lokalnych badań molekularnych wymagane jest zgłoszenie archiwalnej lub świeżej tkanki nowotworowej (z wyjątkiem, gdy jest to</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli chorzy <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• zaawansowane lub przerzutowe guzy lite potwierdzone histologicznie lub cytologicznie, ze zmianami w genie <i>TRKA</i>, <i>TRKB</i>, <i>TRKC</i>, <i>ROS1</i> lub <i>ALK</i>, u chorych, u których nie jest dostępna alternatywna, skuteczna, standardowa terapia lub jeśli standardowa terapia jest uważana za nieodpowiednią lub chory nie wyraża zgody na jej stosowanie;</li> <li>• dostępność tkanki guza do analizy;</li> <li>• dozwolona jest wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, z wyjątkiem inhibitorów <i>TRK</i>, <i>ROS1</i> lub <i>ALK</i> (wyłącznie chorzy z NDRP) u chorych z guzami, u których występują zmiany molekularne stanowiące kryterium włączenia do badania. Czas, który upłynął od</li> </ul>

**Badania koszykowe STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Drilon 2020)**

	<p>stosowanej terapii (z wykluczeniem łysienia) o stopniu nasilenia <math>\leq 1</math> wg kryterium NCI CTCAE;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stan sprawności wg skali ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>• oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące.</li> </ul>	<p>przeciwwskazane medycznie do niezależnego centralnego badania molekularnego w laboratorium Ignyta CLIA;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mierzalna lub możliwa do oceny choroba;</li> <li>• dozwolone jest włączenie chorych z bezobjawowymi lub wcześniej leczonymi i kontrolowanymi przerzutami do OUN, w tym przerzutami w oponach mózgowo-rdzeniowych;</li> <li>• dozwolona jest wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (z wykluczeniem inhibitorów TRK, ROS1 lub ALK). Wcześniejsze leczenie kryzotylibem jest dozwolone u chorych z NDRP z rearanżacją ALK lub ROS1, u których wystąpiła jedynie progresja choroby w obrębie OUN. Inne inhibitory ALK są zabronione;</li> <li>• w przypadku chorych, którzy uprzednio stosowali chemioterapię lub drobnocząsteczkową terapię celowaną molekularnie od zakończenia leczenia musi upłynąć co najmniej 2 tygodnie lub pięć okresów półtrwania, w zależności od tego, który okres jest krótszy. W przypadku terapii z wykorzystaniem przeciwciał okres ten wynosi co najmniej 4 tygodnie;</li> </ul>	<p>zakończenia leczenia powinien wynosić;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 4 tygodnie lub w przypadku braku toksyczności pięć okresów półtrwania leku (w przypadku nitrozomoczników, mitomycyny C i doksorubicyny liposomalnej <math>\geq 6</math> tygodni);</li> <li>• dozwolone jest włączenie chorych z kontrolowanymi, bezobjawowymi, przerzutami do OUN. Dozwolone jest także leczenie zapobiegające padaczkom, jeśli nie obejmuje leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy. Do badania kwalifikują się chorzy niewymagający stosowania sterydów lub wymagający stosowania sterydów w stałej dawce (<math>\leq 4</math> mg/dzień deksametazonu lub równoważnika deksametazonu) przez <math>\geq 2</math> tygodnie;</li> <li>• ustąpienia wszystkich efektów toksycznych uprzednio stosowanej terapii (z wykluczeniem łysienia) o stopniu nasilenia <math>\leq 1</math> wg kryterium NCI CTCAE;</li> <li>• dozwolona jest wcześniejsza radioterapia pod warunkiem, że naświetlono <math>\leq 25\%</math> rezerwy szpiku kostnego;</li> <li>• stan sprawności w skali ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>• oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesięcy.</li> </ul>
--	--	--	--



Badania koszykowe <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> , <i>ALKA-372-001 (Drilon 2020)</i>			
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• dozwolona jest wcześniejsza radioterapia, jeśli upłynęło &gt;14 dni od zakończenia leczenia;</li> <li>• stan sprawności wg skali ECOG ≤2;</li> <li>• oczekiwana długość życia ≥4 tygodnie;</li> <li>• odpowiednie funkcje narządów zdefiniowane zgodnie z protokołem (m.in. nerek, wątroby);</li> <li>• zdolność do poknięcia entrektytibu w całości.</li> </ul>	
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w innym badaniu klinicznym;</li> <li>• wcześniejsze leczenie entrektytibem;</li> <li>• wydłużony odstęp QTc w wywiadzie;</li> <li>• obecność dodatkowych czynników ryzyka TdP (np. zespołu długiego QT w rodzinie) w wywiadzie;</li> <li>• rozpoznane aktywne infekcje (bakteryjne, grzybicze, wirusowe, w tym zakażenie HIV);</li> <li>• choroba żołądkowo-jelitowa (np. choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub zespół krótkiego jelita) lub inne zespoły złego wchłaniania, które mogłyby wpływać na wchłanianie badanego leku;</li> <li>• śródmiąższowa choroba płuc, śródmiąższowe zwłóknienie lub zapalenie płuc wywołane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w innym badaniu klinicznym;</li> <li>• wcześniejsze stosowanie zatwierdzonych lub badanych inhibitorów TRK, <i>ROS1</i> lub <i>ALK</i> (wcześniejsze leczenie kryzotylibem jest dozwolone wyłącznie u chorych na NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> z progresją choroby w obrębie OUN, inne inhibitory <i>ALK</i> są zabronione);</li> <li>• wcześniejsze nowotwory w wywiadzie, które mogłyby wpłynąć na ocenę bezpieczeństwa i skuteczności badanej terapii;</li> <li>• niecałkowita rekonwalescencja po operacji;</li> <li>• wydłużony odstęp QTc indukowany niefarmakologicznie w wywiadzie;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w innym badaniu klinicznym;</li> <li>• drugi, aktywny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka skóry (podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy) i/lub raka szyjki macicy <i>in situ</i> potwierdzonego za pomocą biopsji stożka szyjki macicy i/lub powierzchniowego raka pęcherza moczowego. Chorzy, u których stwierdzono inne nowotwory złośliwe mogą zostać włączeni do badania, jeśli zostali wyleczeni;</li> <li>• ≥5 lat przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• poważna operacja, inna niż zabieg chirurgiczny wykonany w celach diagnostycznych, w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• zawał mięśnia sercowego, niestabilna angina,</li> </ul>

**Badania koszykowe STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Drilon 2020)**

	<p>inhibitorem kinazy tyrozynowej w wywiadzie;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stopień zaawansowania neuropatii obwodowej <math>\geq 2</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność dodatkowych czynników ryzyka TdP w wywiadzie;</li> <li>• neuropatia obwodowa o stopniu nasilenia <math>\geq 2</math>;</li> <li>• rozpoznane aktywne infekcje;</li> <li>• aktywna choroba żołądkowo-jelitowa lub inne zespoły złego wchłaniania;</li> <li>• rozpoznana śródmiąższowa choroba płuc, śródmiąższowe zwłóknienie lub zapalenia płuc wywołanego inhibitorem kinazy tyrozynowej w wywiadzie.</li> </ul>	<p>pomostowanie naczyń wieńcowych/obwodowych, objawowa zastoinowa niewydolność serca, zdarzenie naczyniowo-mózgowe lub przemijający atak niedokrwienny, zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wydłużony odstępn QTc w wywiadzie;</li> <li>• obecność dodatkowych czynników ryzyka TdP w wywiadzie;</li> <li>• kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>• rozpoznane aktywne infekcje (bakteryjne, grzybicze, wirusowe, zakażenie HIV);</li> <li>• choroba żołądkowo-jelitowa (np. choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub zespół krótkiego jelita) lub inne zespoły złego wchłaniania, które mogłyby wpływać na wchłanianie badanego leku;</li> <li>• udokumentowany wrzód żołądkowo-jelitowy;</li> <li>• rozpoznana śródmiąższowa choroba płuc lub śródmiąższowe zwłóknienie płuc;</li> <li>• inne poważne ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą</li> </ul>
--	--	--	--

Badania koszykowe STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Drilon 2020)				
				zwiększać ryzyko związane z udziałem chorego w badaniu lub podawaniem badanego leku lub mogą zakłócać interpretację wyników badania.
Dane demograficzne (Roche 2020) <sup>5</sup>				
Badanie	STARTRK-1	STARTRK-2	ALKA-372-001	
Liczba chorych	65	206	54	
Liczba chorych z mutacją ROS1	b/d	53	7	
Wiek, mediana (zakres)	57 (18; 80)	58 (21; 83)	53 (22; 77)	
Status ECOG, n (%)	0	22 (33,8)	80 (38,8)	30 (55,6)
	1	41 (63,1)	89 (43,2)	21 (38,9)
	2	2 (3,1)	19 (9,2)	2 (3,7)
	3	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
	4	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Nieznany	0 (0,0)	16 (7,8)	1 (1,9)
Liczba wcześniejszych terapii systemowych, n (%)	0	6 (9,2)	b/d	0 (0,0)
	1-2	15 (23,1)	182 (88,3) <sup>2</sup>	0 (0,0)
	3-4	25 (38,5)		3 (5,6)
	>4	19 (29,2)		51 (94,4)
Typ guza, n (%)	NDRP	36 (55,4) <sup>3</sup>	b/d	35 (64,8)
	Nowotwór przewodu pokarmowego	9 (13,8)	b/d	9 (16,7)
	Nowotwór przewodu pokarmowego (inny niż okrężnicy)	b/d	9 (4,4)	b/d

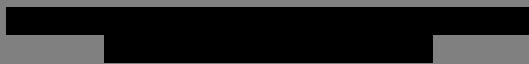



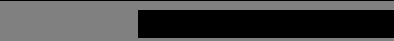



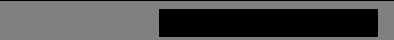



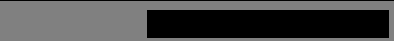



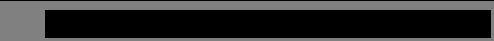



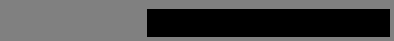



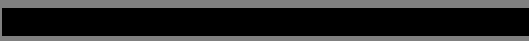



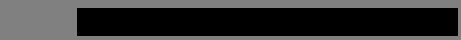



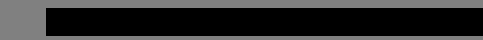







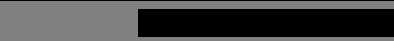



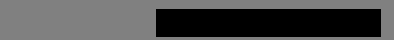



Badania koszykowe STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Drilon 2020)				
	Nowotwór przewodu pokarmowego (okrężnicy)	b/d	9 (4,4)	b/d
	OUN	1 (1,5)	b/d	4 (7,4)
	Nowotwór głowy i szyi	4 (6,2)	13 (6,3) <sup>4</sup>	1 (1,9)
	Mięsak	b/d	25 (12,1)	b/d
	Nowotwory klatki piersiowej	b/d	125 (60,7)	b/d
	Rak piersi	b/d	5 (2,4)	b/d
	Pierwotny guz mózgu	b/d	9 (4,4)	b/d
	Guzy neuroendokrynne	b/d	3 (1,5)	b/d
	Nowotwory ginekologiczne	b/d	4 (1,9)	b/d
	Inne	15 (23,1)	b/d	5 (9,3)
Badanie		Analiza zbiorcza STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001. Data odcięcia: 31 maj 2018 (Drilon 2020)		
Liczba chorych		53		
Wiek, mediana (zakres)		53 (46; 61)		
Liczba mężczyzn, n (%)		19 (35,8)		
Rasa, n (%)	Biała	31 (58,5)		
	Azjatycka	19 (35,8)		
	Czarna lub Afroamerykańska	3 (5,7)		
Status ECOG, n (%)	0	20 (37,7)		
	1	27 (50,9)		
	2	6 (11,3)		
	Nigdy niepalący	31 (58,5)		

Badania koszykowe STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Drilon 2020)		
Status palenia, n (%)	Osoby palące lub po rzuceniu palenia	22 (41,5)
Typ histologiczny raka, n (%)	Rak gruczołowy	52 (98,1)
	Inny	1 (1,9)
Choroba OUN obecna na początku badania, n (%)	Mierzalna	5 (9,4)
	Niemierzalna	18 (34,0)
Wcześniejsze leczenie chorób OUN ogółem, n (%) <sub>1</sub>	Radioterapia stereotaktyczna	3 (13,0)/N=23 <sup>6</sup>
	Leczenie całego mózgu z lub bez radioterapii stereotaktycznej	5 (21,7)/N=23 <sup>6</sup>
	Brak leczenia	15 (65,2)/N=23 <sup>6</sup>
Liczba wcześniejszych terapii systemowych, n (%)	0	17 (32,1)
	1	23 (43,4)
	≥2	13 (24,5)
Typ fuzji genu, n (%)	CD74-ROS1	21 (39,6)
	SLC34A2-ROS1	7 (13,2)
	SDC4-ROS1	6 (11,3)
	EZR-ROS1	5 (9,4)
	TPM3-ROS1	2 (3,8)
	Nieznany	12 (22,6)

Badania koszykowe STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Drilon 2020)		
Badanie		Analiza zbiorcza STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Dziadziuszko 2021 <sup>18</sup> , Roche 2020)
Liczba chorych		161
Wiek, mediana (zakres)		54 (20; 86)
Liczba mężczyzn, n (%)		57 (35,4)
Rasa	Azjatycka	73 (45,3)
	Biała	71 (44,1)
	Czarna	7 (4,3)
	Inna	2 (1,2)
	Nie określono	8 (5,0)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	IIIB	3 (1,9)
	IV (OUN)	53 (32,9)
Status ECOG, n (%)	0	66 (41,0)
	1	79 (49,1)
	2	16 (9,9)
Status palenia, n (%)	Nigdy niepalący	101 (62,7)
	Osoby po rzuceniu palenia	53 (32,9) <sup>7</sup>
	Osoby palące	7 (4,3) <sup>8</sup>
	0	60 (37,3)
	1	64 (39,8)

<sup>18</sup>Odstąpiono od prezentacji danych demograficznych w podgrupach chorych wydzielonych ze względu na odpowiedź na leczenie w czasie badania.

Badania koszykowe STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Drilon 2020)		
Liczba wcześniejszych linii leczenia <sup>9</sup> , n (%)	2	18 (11,2)
	3	6 (3,7)
	≥4	13 (8,1)
Liczba wcześniejszych linii leczenia <sup>9</sup> , n (%)	0	60 (37,3)
	1	64 (39,8)
	2	18 (11,2)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Chemioterapia	110 (68,3)
	Immunoterapia	24 (14,9)
	Terapia celowana <sup>10</sup>	14 (8,7)
	Terapia hormonalna	1 (0,6)
Obecność przerzutów do OUN na początku badania <sup>11</sup> , n (%)	Tak	56 (34,8)
	Tak, zmiany mierzalne	12 (7,5)
	Tak, zmiany niemierzalne	44 (27,3)
Wcześniejsza radioterapia w obrębie mózgu <sup>12</sup> , n	Tak	26 (46,4)
	Nie	30 (53,6)
Czas od zakończenia wcześniejszej radioterapii w obrębie mózgu do pierwszej dawki <sup>13</sup> , n (%)	< 2 mies.	16 (61,5)
	2 do < 6 mies.	5 (19,2)
	≥ 6 mies.	5 (19,2)
Partner fuzyjny ROS1, n (%)	CD74	70 (43,5)
	SLC34A2	23 (14,3)
	SDC4	21 (13,0)

Badania koszykowe STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Drilon 2020)			
	EZR	13 (8,1)	
	TPM3	3 (1,9)	
	ZCCHC8	2 (1,2)	
	MVP	1 (0,6)	
	MYH9	1 (0,6)	
	PWWP2A	1 (0,6)	
	WNK1	1 (0,6)	
	LRG3	1 (0,6)	
	Nie wykryto	1 (0,6)	
	Nieznany lub dane	23 (143)	
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			



Badania koszykowe STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Drilon 2020)			
Stopień zaawansowania, IV (OUN) (%)	18,1	24,6	41,1
INTERWENCJA (Drilon 2020_suplement + protocol)			
Badanie	STARTRK-1	STARTRK-2	ALKA-372-001
Interwencja badana	<p>Entrektytib w postaci kapsułek lub tabletek w dawkach 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg lub 800 mg.</p> <p>Entrektytib podawano w schemacie dawek przerywanych lub ciągłych. Chorzy kontynuowali leczenie aż do progresji choroby udokumentowanej radiologicznie, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p>Chorzy otrzymywali lek w 4-tygodniowych cyklach.</p>	<p>Entrektytib w postaci kapsułek w dawce 600 mg.</p> <p>Entrektytib podawano w schemacie dawek przerywanych lub ciągłych. Chorzy we wszystkich badaniach kontynuowali leczenie aż do progresji choroby udokumentowanej radiologicznie, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p>Chorzy otrzymywali lek w 4-tygodniowych cyklach.</p>	<p>Entrektytib w postaci kapsułek w dawce 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg, 1200 mg lub 1600 mg.</p> <p>Entrektytib podawano w schemacie dawek przerywanych lub ciągłych. Chorzy kontynuowali leczenie aż do progresji choroby udokumentowanej radiologicznie, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p>Chorzy otrzymywali lek w 4-tygodniowych cyklach.</p>
Leczenie wspomagające	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dozwolone jest przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych, które nie indukują enzymów.</li> <li>• W przypadku nudności i wymiotów można stosować standardowe leki przeciwwymiotne, takie jak prochlorperazyna lub ondansetron. W razie potrzeby dozwolone są profilaktyczne leki przeciwwymiotne.</li> <li>• Dozwolone jest stosowanie leków przeciwbiegunkowych (np. loperamidu).</li> <li>• W przypadku potwierdzenia zapalenia płuc należy rozpocząć leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów.</li> <li>• Profilaktyczne stosowanie G-CSF lub rozpoczęcie stosowania erytropoetyny w 1. cyklu leczenia jest zabronione, stosowanie można rozpocząć od cyklu <math>\geq 2</math> zgodnie z wytycznymi ASCO, u chorych z ciężką neutropenią lub niedokrwistością. Chorzy leczeni erytropoetyną przez okres <math>\geq 4</math> tygodni przed pierwszym cyklem, mogą kontynuować dotychczasowe leczenie. Chorzy z gorączką neutropeniczną lub infekcją powinni być niezwłocznie hospitalizowani w celu dożyłnej terapii antybiotykowej i mogą otrzymywać G-CSF, jeśli jest to wskazane.</li> </ul>		

**Badania koszykowe *STARTRK-1*, *STARTRK-2*, *ALKA-372-001* (*Drilon 2020*)**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku stosowania przez chorego leków zobojętniających kwas żołądkowych należy przerwać leczenie inhibitorami receptora H2, inhibitorami pompy protonowej i/lub lekami zobojętniającymi, ponieważ entrektytib może być wrażliwy na pH. Przy wznowieniu leczenia należy podawać wyłącznie inhibitoryreceptora H2 lub leki zobojętniające sok żołądkowy, które mają krótszy czas półtrwania. Leki te należy przyjmować co najmniej 3-4 godziny przed lub po podaniu entrektytibu aby zminimalizować potencjalny wpływ na jego wchłanianie.</li> <li>Paliatywna radioterapia w określonych miejscach jest dozwolona, jeśli lekarz prowadzący uzna to za konieczne. Napromieniany obszar powinien być jak najmniejszy i nie przekraczać 25% rezerwy szpiku kostnego. Zaleca się unikanie radioterapii przez co najmniej 5 dni po przyjęciu ostatniej dawki entrektytibu. Należy wstrzymać podawanie entrektytibu w okresie napromieniania i przez 2 tygodnie po jego zakończeniu. Jeżeli toksyczność związana z napromienianiem (inna niż kserostomia) nie powróci do poziomu sprzed napromieniania po 2 tygodniach odpoczynku, chory powinien zostać usunięty z badania.</li> </ul>
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS)</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyników dotyczących bezpieczeństwa dla populacji ogólnej (ang. <i>overall safety</i>), czyli wyników dla wszystkich chorych z guzami litymi;</li> <li>wyników dot. skuteczności dla mniejszej liczby chorych, gdy dane te były dostępne dla 161 chorych, ponieważ jako nadrzędne traktowane dane dla największej, dostępnej liczby chorych;</li> <li>danych % poprawy sumy najdłuższych zmian docelowych względem wartości początkowych dla każdego chorego (fig 1) – publikacja <i>Drilon 2020</i>;</li> <li>danych dot. % poprawy sumy najdłuższych zmian docelowych względem wartości początkowych dla każdego chorego w zależności od partnera fuzyjnego rearanżacji genu <i>ROS1</i> (fig A) oraz odpowiedzi względem czasu leczenia (fig B) oraz wykresu dot. czasu leczenia entrektytibem w zależności od odpowiedzi;</li> <li>wyników przedstawione osobno dla badań <i>ALKA-372-001</i>, <i>STARTRK-1</i>, <i>STARTRK-2</i>, ponieważ w analizie uwzględniono wyniki zbiorczej analizy ww. badań (np. dane z Tabeli 34);</li> <li>liczba chorych ze zdarzeniem w 6-, 9-, 12- i 18 miesiącu leczenia;</li> <li>danych z wykresów dotyczącego czasu leczenia w podgrupie chorych, którzy odpowiedzieli i nie odpowiedzieli na leczenie (Fig. 11);</li> <li>parametrów ORR, DOR, PFS w ocenie badacza przedstawione dla 53 chorych, ponieważ jako nadrzędne traktowano wyniki dla 161 chorych w ocenie niezależnej komisji;</li> <li>wyników dla chorych wykluczonych z analizy skuteczności (np. chorzy uprzednio stosujący inhibitory <i>ROS1</i>);</li> </ul>

**Badania koszykowe STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Drilon 2020)**

- nie ekstrahowano wyników z tabeli A3 z publikacji Dziadziuszko 2021 (wyniki dla liczby N innej niż 161, niestanowiące dodatkowych danych).

<sup>1</sup>W tabeli przedstawiono dane według oceny badacza, gdzie zidentyfikowano 23 chorych z chorobą OUN. Według niezależnej komisji liczba chorych z chorobą OUN wynosiła 20, odsetek obliczono względem chorych z odnotowaną chorobą OUN na początku badania.

<sup>2</sup>W publikacji podano łączną liczbę chorych po uprzedniej terapii, brak podziału chorych ze względu na liczbę otrzymanych terapii.

<sup>3</sup>W badaniu podano odsetek 56%, przyczyna rozbieżności nie jest znana.

<sup>4</sup>W dokumencie przedstawiono, że 13 chorych stanowi 8,3% chorych włączonych do badania. Jednakże zgodnie z obliczenia 8,3% badanej populacji obejmuje 17 chorych. 4 chorych nie przypisano do żadnego typu nowotworu, stąd może wynikać rozbieżność.

<sup>5</sup>Odstąpiono od przedstawienia liczby chorych wg płci. Autorzy publikacji określili, że liczba mężczyzn/kobiet jest wyrażona jako n, jednakże łączna liczba wg płci nie odpowiada całkowitej liczbie chorych biorących udział w badaniu. Nie jest znana przyczyna rozbieżności.

<sup>6</sup>Liczba odnosi się do chorych, u których odnotowano chorobę OUN na początku badania.

<sup>7</sup>W badaniu podano odsetek 88,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana.

<sup>8</sup>W badaniu podano odsetek 11,7%, przyczyna rozbieżności nie jest znana.

<sup>9</sup>Linie leczenia określone od momentu rozpoznania choroby przerzutowej.

<sup>10</sup>W tym inhibitory kinazy tyrozynowej. Wcześniejsze terapie obejmowały: afatynib (N=5), kryzotynib (n=5), gefitynib (n=5), nintedanib (n=5), erlotynib (n=5), erlotynib+onartuzumab/placebo (N=5), erlotynib+tiwantynib oraz stosowane sekwencyjnie anetumab i rawtanzyna (N=5) oraz stosowane sekwencyjnie erlotynib i bewacyzumab (N=5).

<sup>11</sup>Obecność przerzutów do OUN na początku badania w ocenie badacza.

<sup>12</sup>U chorych, u których stwierdzono przerzuty do OUN na początku badania (w ocenie badacza).

<sup>13</sup>U chorych u których stwierdzono przerzuty do OUN na początku badania, wcześniej stosujących radioterapię w obrębie mózgu.

## 7.6.2. Badanie PROFILE 1001

Badanie PROFILE 1001 (Shaw 2019, Shaw 2014a, Shaw 2014)
<b>METODYKA</b>
<p><b>W raporcie przedstawiono wyniki dla kryzotyningu, które uwzględnione w ramach porównania pośredniego z entrektynibem (analiza MAIC dostarczona przez Wnioskodawcę – Roche 2020). Publikacje Shaw 2019, Shaw 2019a (protokół badania), Shaw 2014 posłużyły do opisu metodyki badania.</b></p> <p><b>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy I</b></p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> spośród 53 chorych utracono łącznie 41 (77,4%) chorych, w tym 24 (45,3%) chorych z powodu progresji choroby, 8 (15,1%) chorych z powodu progresji klinicznej, 6 (11,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (3,8%) chorych z powodu zmiany na kryzotyning dostępny na rynku oraz 1 (1,9%) chorego z powodu zgonu.</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8 (brak wyników w podziale na grupy chorych, brak sformułowania, że chorzy byli włączani kolejno).</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID.</p> <p><b>Sponsor:</b> Pfizer Inc.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d (badania były prowadzone w Australii, Republice Korei i Stanach Zjednoczonych).</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> w analizie uwzględniono wyniki dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 62,6 mies.</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p=0,05</math>.</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>
<b>POPULACJA</b>
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wszystkie kohorty, za wyjątkiem kohorty RP2D: histologicznie potwierdzone zaawansowane nowotwory złośliwe (z wyjątkiem białaczek) oporne na standardową terapię lub dla których nie jest dostępny żaden standard leczenia;</li> <li>• kohorta RP2D: potwierdzone histologicznie zaawansowane nowotwory, które spełniają jedno z poniższych kryteriów:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• pozytywny wynik testu FISH na obecność amplifikacji c-Met metodą FISH (z wykluczeniem polisomii);</li> <li>• pozytywny wynik na obecność translokacji chromosomowej <i>ALK</i> lub amplifikacji genów; obejmujący, ale nie ograniczający się do NMP-<i>ALK</i> dodatniego, chłoniaka z dużych komórek anaplastycznych, obecność zapalnych guzów miofibroblastycznych płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca (EML4)-<i>ALK</i> dodatniego;</li> <li>• pozytywny wynik na obecność znanych mutacji aktywujących domenę kinazy c-Met, obejmujący, ale nie ograniczający się do: V1110L, H1112L, H1112Y, H1124D, M1149T, T1191I, V1206L, L1213V, V1238I, M1268T, P1009S, T1010I, R988C, V941L, ale z wyłączeniem Y1248, Y1248C, Y1248C, Y1253D;</li> <li>• translokacje/fuzje chromosomów, które prowadzą do zmienionej regulacji transkrypcji c-Met i (lub) HGF, w tym przerzutowy mięsak tkanek miękkich obejmujący pęcherzyki płucne, mięsak jasnokomórkowy, mięsak prążkowanokomórkowy lub rak nerkowokomórkowy związany z translokacją. Chorzy z tymi guzami mogą zostać włączeni do badania przed potwierdzeniem zmian c-Met i/lub HGF;</li> <li>• pozytywny wynik na obecność translokacji chromosomowej w genie ROS, obejmujący, ale nieograniczający się do fuzji CD74-ROS i SLC34A2-ROS w przypadku NDRP oraz FIG-ROS w przypadku glejaka;</li> </ul> </li> <li>• mierzalna choroba guzów litych zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.0; docelowe zmiany, które były wcześniej naświetlane, będą uważane za niemierzalne, z wyjątkiem zwiększenia rozmiaru po zakończeniu radioterapii;</li> <li>• w opinii badacza chory może otrzymać co najmniej 2 cykle leczenia;</li> <li>• kobiety lub mężczyźni <math>\geq 18</math> r.ż.</li> <li>• stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1; chorzy z kohorty RP2D ze stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 2 mogą zostać włączeni do badania po uzyskaniu zgody badacza i sponsora;</li> <li>• ustąpienie wszystkich skutków ostrej toksyczności wcześniejszej terapii lub zabiegów chirurgicznych do stopnia <math>\leq 1</math> (z wyjątkiem łysienia);</li> <li>• odpowiednia funkcja narządów określona następującymi kryteriami:</li> </ul>

**Badanie PROFILE 1001 (Shaw 2019, Shaw 2014a, Shaw 2014)**

- AspAT i AIAT  $\leq 2,5 \times$  GGN lub AspAT i ALAT  $\leq 5 \times$  GGN, jeśli zaburzenia czynności wątroby są spowodowane chorobą nowotworową;
- bilirubina całkowita w surowicy  $\leq 1,5 \times$  GGN (z wyjątkiem chorych z udokumentowanym zespołem Gilberta);
- bezwzględna liczba neutrofilii (ANC)  $\geq 1500/\mu\text{L}$ ;
- płytki krwi  $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$ ;
- hemoglobina  $\geq 9,0$  g/dL;
- kreatynina w surowicy  $\leq 2,0 \times$  GGN;
- podpisany i opatrzony datą dokument świadomej zgody wskazujący, że chory (lub prawny przedstawiciel) został poinformowany o wszystkich istotnych aspektach badania przed włączeniem do badania;
- gotowość i zdolność do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planów leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur badawczych.

**Kryteria wykluczenia:**

- rozległy zabieg chirurgiczny, radioterapia lub układowa terapia przeciwnowotworowa w czasie 4 tyg. od rozpoczęcia badania lub w czasie w 2 tyg. od rozpoczęcia badania w przypadku chorych w z kohorty RP2D;
- wcześniejsza chemioterapia wysokodawkowa wymagająca ratunkowej transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych, z wyjątkiem chorych z chłoniakiem lub szpiczakiem;
- wcześniejsza terapia skierowana przeciwko c-Met lub HGF;
- udział w innym badaniu klinicznym;
- zawał mięśnia sercowego, ciężka/niestabilna dławica piersiowa, wszczepienie bajpasów wieńcowych/obwodowych, zastoinowa niewydolność serca lub zdarzenie naczyniowo-mózgowe, w tym przemijający napad niedokrwienności w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania oraz zatorowość płucna w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; w przypadku zgody badacza i sponsora można odstąpić od 6-miesięcznego okresu wolnego od zdarzenia w przypadku chorych z zatorowością płucną, jeśli jest wywołana zaawansowanym rakiem;
- trwające zaburzenia rytmu serca o stopniu  $\geq 2$  wg NCI CTCAE, migotanie przedsionków dowolnego stopnia lub odstęp QTc  $> 470$  msek;
- nadciśnienie, którego nie można obniżyć lekami ( $> 150/100$  mmHg pomimo optymalnego leczenia);
- stosowanie kumatadyny (dozwolona są niskie dawki kumatadyny do 2 mg dziennie *per os* w profilaktyce zakrzepicy żył głębokich);
- rozpoznane zakażenie HIV;
- ciąża lub karmienie piersią. Kobiety muszą być po sterylizacji, po menopauzie lub wyrazić zgodę na stosowanie skutecznej antykoncepcji w okresie leczenia. Wszystkie chore w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego przed włączeniem do badania. Chorzy płci męskiej muszą być po sterylizacji lub muszą wyrazić zgodę na stosowanie skutecznej antykoncepcji w okresie leczenia;
- inny, ciężki ostry lub przewlekły stan medyczny lub psychiatryczny lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które w ocenie badacza i/lub sponsora spowodowałyby nadmierne ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem badanego leku;
- przerzuty do mózgu, ucisk rdzenia kręgowego, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub choroba opon mózgowo-rdzeniowych, o ile nie są odpowiednio leczone i stabilne neurologicznie przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania oraz nie wymagają stosowania leków wykluczających udział w badaniu;
- stosowanie leków, które są znanymi, silnymi inhibitorami CYP3A4 w czasie 7 dni przed pierwszą dawką PF-02341066, w tym m.in.: ketokonazolu, itrakonazolu, mikonazolu, klarytromycyny, erytromycyny, rytonawiru, indynawiru, nelfinawiru, sakwinawiru, ampazodonawiru, nefazonawiru, diltiazemu, werapamil i soku grejfrutowego;
- stosowanie leków, które są znanymi silnymi induktorami CYP3A4 w czasie 12 dni przed podaniem pierwszej dawki PF-02341066, w tym m.in. karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyliny, ryfampiny, typranawiru, rytonawiru i ziela dziurawca;
- jednoczesne stosowanie leków będących substratami CYP3A4 o wąskich indeksach terapeutycznych, w tym m.in. pimozydu, aripiprazolu, triazolamu, ergotaminy i halofantryny;
- chorzy, biorący udział w badaniu dotyczącym interakcji MDZ, nie mogą:
  - mieć jakichkolwiek przeciwwskazań do podania MDZ zgodnie z aktualną ulotką informacyjną MDZ;
  - przyjąć żadnej dawki MDZ, która nie jest określona w protokole, w czasie 7 dni od podania pierwszej dawki MDZ;

<b>Badanie PROFILE 1001 (Shaw 2019, Shaw 2014a, Shaw 2014)</b>		
przyjmować leków lub suplementów ziołowych o których wiadomo, że są inhibitorami lub induktorami CYP3A 7 dni (w przypadku inhibitorów CYP3A) lub 12 dni (w przypadku induktorów CYP3A) przed pierwszą dawką MDZ.		
Dane demograficzne (Shaw 2019)		
Parametr	Grupa badana (Shaw 2019)	
Liczba chorych	53	
Mężczyźni, n (%)	23 (43,4)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	<65	38 (71,7)
	≥65	15 (28,3)
Wiek, mediana (zakres)	55 (25; 81)	
Rasa, n (%)	Biała	30 (56,6)
	Azjatycka	21 (39,6)
	Czarna	2 (3,8)
Stan sprawności wg skali ECOG, n (%)	0	23 (43,4)
	1	29 (54,7)
	2	1 (1,9)
Status palenia, n (%)	Nigdy niepalący	40 (75,5)
	Osoby niepalące, które wypaliły ponad sto papierosów w ciągu życia	13 (24,5)
Klasyfikacja histologiczna guza, n (%)	Gruczolakorak	51 (96,2)
	Rak płaskonabłonkowy	1 (1,9)
	Inny	1 (1,9)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%) **	0	7 (13,2)
	1	22 (41,5)
	2	12 (22,6)
	≥3	12 (22,6)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, mediana (zakres)	2 (1; 6)*	
Dane demograficzne (Shaw 2014)		
Liczba chorych	50	
Mężczyźni, n (%)	22 (44,0)	
Wiek, mediana (zakres)	53 (25; 77)	
Rasa, n (%)	Biała	27 (54,0)
	Azjatycka	21 (42,0)
	Czarna	2 (4,0)
Status ECOG, n (%)	0	22 (44,0)

<b>Badanie PROFILE 1001 (Shaw 2019, Shaw 2014a, Shaw 2014)</b>		
	1	27 (54,0)
	2	1 (2,0)
Status palenia, n (%)	Nigdy niepalący	39 (78,0)
	Osoby niepalące, które wypaliły ponad sto papierosów w ciągu życia	11 (22,0)
Klasyfikacja histologiczna, n (%)	Gruczolakorak	49 (98,0)
	Rak płaskonabłonkowy	1 (2,0)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)	0	7 (14,0)
	1	21 (42,0)
	≥2	22 (44,0)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> Kryzotylib w standardowej dawce 250 mg podawany doustnie dwa razy dziennie (500 mg na dzień) w ciągłym 28-dniowym cyklu.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwwymiotne, przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, octan megestrolu w przypadku anoreksji;</li> <li>• profilaktyczne stosowanie G-CSF w 1. cyklu leczenia jest zabronione, stosowanie można rozpocząć od cyklu ≥2 za zgodą lekarza prowadzącego. Chorzy leczeni stałymi dawkami erytropoetyny lub darbepoetyny mogą kontynuować dotychczasowe leczenie. Chorzy z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem powinni być niezwłocznie poddani leczeniu i mogą otrzymywać G-CSF, jeśli jest to wskazane;</li> <li>• w razie potrzeby można podać leki przeciwzapalne lub narkotyczne leki przeciwbólowe;</li> <li>• transfuzje koncentratu krwinek czerwonych i płytek krwi należy wykonywać zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;</li> <li>• hormonalna terapia zastępcza, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku braku progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności związanej z leczeniem;</li> <li>• paliatywna radioterapia określonych miejsc zmienionych chorobowo, jeśli lekarz prowadzący uzna to za konieczne. Podawanie kryzotylibu należy przerwać 1. dzień przed RT i wznowić 1. dzień po;</li> <li>• zabiegi chirurgiczne, podawanie kryzotylibu należy przerwać 48 godzin przed planowaną operacją i wznowić nie wcześniej niż 48 godzin po zabiegu.</li> </ul>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OR);</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);</li> <li>• zdarzenia prowadzące do przerwania terapii.</li> </ul> <p>Punkty nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki inne niż przedstawione w ramach porównania pośredniego MAIC (Roche 2020).</li> </ul>		



### 7.6.3. Dane z EHR

Dane z EHR (ab. konf. Doebele 2019a, EMA 2020)
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie retrospektywne, obejmujące chorych na zaawansowanego ROS1-dodatniego NDRP, leczonych kryzotylibem w okresie od 1 stycznia 2011 r. do 30 czerwca 2018 r. Informacje uzyskano z bazy danych Flatiron Health Analytic Database zawierającej elektroniczne karty zdrowia (EHR – ang. <i>electronic health records</i>).</b></p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d.</p> <p><b>Skala NICE:</b> niemożliwe do oceny ze względu na brak informacji.</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> niemożliwe do oceny ze względu na brak informacji.</p> <p><b>Sponsor:</b> F. Hoffmann-La Roche.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> b/d.</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> Za pomocą metody Kaplan–Meiera określono mediany OS, PFS i TTD. Parametr HR obliczono z 95% przedziałem ufności za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a.</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> b/d.</p>
<b>POPULACJA</b>
<p>Na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 dobrano najbardziej zbliżoną grupę chorych stosujących kryzotylib (n=69)<sup>19</sup> do grupy chorych stosującej entrektytib (n=53). Charakterystykę chorych dla ramienia entrektylibu przedstawiono w rozdziale 7.6.1.</p> <p><b>Kryteria włączenia dla ENT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli chorzy <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP;</li> <li>• stan sprawności wg skali ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>• potwierdzona rearanżacja genu ROS1 za pomocą metody NGS lub innym testem diagnostycznym z wykorzystaniem kwasu nukleinowego;</li> <li>• dozwolona wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa np. chemioterapia;</li> <li>• brak wcześniejszej ekspozycji na inhibitory ROS1.<sup>20</sup></li> </ul> <p><b>Kryteria włączenia dla KRYZ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli chorzy <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP;</li> <li>• stan sprawności wg skali ECOG <math>\leq 2</math> (włączano również chorych z brakiem wyników w skali ECOG);</li> <li>• potwierdzona rearanżacja genu ROS1 za pomocą metody NGS, FISH, IHC;</li> <li>• dozwolona wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa np. chemioterapia. Chorzy z powyżej 90 dniową przerwą pomiędzy zaawansowaną diagnostyką a pierwszą dawką KRYZ, dla których nie dysponowano informacją o wcześniejszym leczeniu wykluczano z badania.</li> </ul>
<b>DANE DEMOGRAFICZNE</b>
<p>W abstrakcie nie przedstawiono danych demograficznych chorych, jednak zgodnie z informacją podaną powyżej, chorych z elektronicznej bazy danych wyselekcjonowano tak, aby byli jak najbardziej zbliżeni pod względem danych demograficznych do chorych z grupy ENT.</p>
<b>INTERWENCJA</b>
<p><b>Interwencja badana:</b> kryzotylib.</p>

<sup>19</sup> efektywna wielkość próby wyniosła 54 chorych

<sup>20</sup> 2 chorych stosowało kryzotylib przez krótki okres z powodu nietolerancji na lek, dlatego zostali włączeni do analizy



**Dane z EHR (ab. konf. Doebele 2019a, EMA 2020)**

W abstrakcie nie podano dawki w jakiej kryzotynib był stosowany, ale w związku z tym, że wyniki dotyczą rzeczywistej praktyki klinicznej można przyjąć, że produkt leczniczy był stosowany zgodnie z *ChPL Xalkori*®.

Zalecany schemat dawkowania produktu Xalkori® to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły.

**Leczenie wspomagające:** b/d.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- przeżycie całkowite (OR);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- czas do zakończenia leczenia (TTD).

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:** brak.

## 7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 110.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap I

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Opracowania wtórne</b>			
<i>Bennati 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Bennati C., Paglialunga L., Ricciuti B. i in., <i>Targeting EGFR and ALK in NSCLC: current evidence and future perspective</i> , Lung Cancer Manag. 2016; 5(2):79-90
<i>Brastianos 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Brastianos P.K., Ippen F.M., Hafeez U., Gan H.K., <i>Emerging Gene Fusion Drivers in Primary and Metastatic Central Nervous System Malignancies: A Review of Available Evidence for Systemic Targeted Therapies</i> , Oncologist 2018; 23(9):1063-1075
<i>Breadner 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów ALK stosowanych w populacji chorych na NDRP z rearanżacją genu ALK. W przeglądzie nie przedstawiono danych dla entrektynibu we wnioskowanej populacji chorych.	Breadner D., Blanchette P., Shanmuganathan S. i in., <i>Efficacy and safety of ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis</i> , Lung Cancer 2020; 144:57-63
<i>Cameron 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Protokół Crochane dotyczący planu przeprowadzenia przeglądu terapii celowych w populacji chorych na NDRP z rearanżacją genu ALK.	Cameron L.B., Hitchen N., Jordan V. i in., <i>Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews 2019
<i>Chong 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące biblioteki istniejących terapii celowanych skierowanych przeciwko komórkom Ba/F3.	Chong C.R., Bahcall M., Capelletti M. i in., <i>Identification of Existing Drugs That Effectively Target NTRK1 and ROS1 Rearrangements in Lung Cancer</i> , Clin Cancer Res. 2017; 23(1):204-213
<i>Delmonte 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Delmonte A., Burgio M.A., Verlicchi A. i in., <i>New generation anaplastic lymphoma kinase inhibitors</i> . Transl Lung Cancer Res. 2019; 8(Suppl 3):S280-S289
<i>Facchinetti 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Facchinetti F., Rossi G., Bria E. i in., <i>Oncogene addiction in non-small cell lung cancer: Focus on ROS1 inhibition</i> , Cancer Treatment Reviews 2017; 55:83–95
<i>Guo 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Guo Y., Cao R., Zhang X. i in., <i>Recent Progress in Rare Oncogenic Drivers and Targeted Therapy For Non-Small Cell Lung Cancer</i> , Onco Targets Ther. 2019; 12:10343-10360

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Lassen 2020	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do badania.	Lassen U., <i>Entrectinib for ROS1 fusion-positive NSCLC and NTRK fusion-positive solid tumours</i> , <i>Lancet Oncol.</i> 2020; 21(2):193-194
Ou 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ou S.I., Zhu V.W., <i>CNS metastasis in ROS1+ NSCLC: An urgent call to action, to understand, and to overcome</i> , <i>Lung Cancer</i> 2019; 130:201–207
Park 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Park S.J., More S., Murtuza A. i in., <i>New Targets in Non-Small Cell Lung Cancer</i> , <i>Hematology/oncology Clinics of North America.</i> 2017; 31(1):113-129
Rocco 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Rocco D., Battiloro C., Della Gravara L., Gridelli C., <i>Safety and Tolerability of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer</i> , <i>Drug Safety</i> 2019; 42 (2):199-209
Rolfo 2015	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Rolfo C., Ruiz R., Giovannetti E. i in., <i>Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor</i> , <i>Expert Opin Investig Drugs</i> 2015; 24(11):1493-1500
Roskoski 2017	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Roskoski R. Jr, <i>ROS1 protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of ROS1 fusion protein-driven non-small cell lung cancers</i> , <i>Pharmacol Res.</i> 2017; 121:202-212
Roskoski 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Roskoski R. Jr, <i>Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2020 update</i> , <i>Pharmacol Res.</i> 2020; 152:104609
Sartore-Bianchi 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Sartore-Bianchi A., Pizzutilo E.G., Marrapese G. i in., <i>Entrectinib for the treatment of metastatic NSCLC: safety and efficacy</i> , <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2020; 20(5):333-341
Sullivan 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Sullivan I., Planchard D., <i>ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments</i> , <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2016; 8(1):32-47
Zhao 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Zhao D., Chen J., Chu M. i in., <i>Pharmacokinetic-Based Drug-Drug Interactions with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors: A Review, Drug Design, Development and Therapy</i> 2020; 14:1663-1681
<b>Publikacje pierwotne</b>			
ab. konf. Abdulla 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników względem danych nadrzędnych dotyczących	Abdulla D.S.Y., Doebele R.C., Ahn M.J. i in., <i>ENCORE: Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</i> , <i>Pneumologie</i> 2019; 73(Supplement 1)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		najliczniejszej populacji tj. 161 chorych.	
ab. konf. Ahn 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badań jednoramiennych dla entrektytibu. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników względem danych nadrzędnych dotyczących najliczniejszej populacji tj. 161 chorych.	Ahn M., Cho B.C., Siena S. i in., <i>Entrectinib in patients with locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)</i> , Journal of Thoracic Oncology 2017; 12(Supplement 11):S1783
ab. konf. Barlesi 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. Abstrakt konferencyjny do zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników względem danych nadrzędnych dotyczących najliczniejszej populacji tj. 161 chorych.	Barlesi F., Drilon A., De Braud F. i in., <i>Entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Integrated analysis of ALKA-372-001, STARTRK-1 and STARTRK-2</i> , Annals of Oncology 2019; 30(Supplement 2):ii42-ii43
ab. konf. De Braud 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK 2. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników względem danych nadrzędnych dotyczących najliczniejszej populacji tj. 161 chorych.	Braud F.G., Siena S., Barlesi F. i in., <i>Entrectinib in locally advanced/metastatic ROS1 and NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001</i> , Annals of Oncology 2019; 30(Supplement 5):v609
ab. konf. Chu 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do analizy MAIC na podstawie której wykonano porównawczą ocenę entrektytibu i kryzotylibu. Wyniki te są nieaktualne, ponieważ najnowsza analiza MAIC dostarczona przez Wnioskodawcę (Roche 2020) obejmuje większą liczbę chorych w ramieniu ENT (tj. 161 chorych) oraz nowsze dane z badania PROFILE 1001.	Chu P., Antoniou M., Bhutani M.K. i in., <i>PCN14 MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF ENTRECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN ROS1 NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) PATIENTS</i> , Value in Health 2019; 22(Supplement 3):S437
ab. konf. Doebele 2018	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników skuteczności/bezpieczeństwa dla entrektytibu.	Doebele R., Ahn M., Siena S. i in., <i>Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</i> , Journal of Thoracic Oncology 2018; 13(Supplement 10):S321-S322

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Doebele 2019b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do porównania pośredniego ENT i KRYZ. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych informacji względem ab. konf. Doebele 2019a, który został włączony do niniejszej analizy.	Doebele R.C., Perez L., Trinh H. i in., <i>Time-to-treatment discontinuation (TTD) and real-world progression-free survival (rwPFS) as endpoints for comparative efficacy analysis between entrectinib trial and crizotinib real-world ROS1 fusion-positive (ROS1+) NSCLC patients</i> , Journal of clinical oncology 2019
ab. konf. Doebele 2020	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania STARTRK-2 dotyczący analizy krwi chorych, na podstawie której dokonano oceny mutacji związanej z nabytą opornością na entrektytib. Nie przedstawiono wyników dot. skuteczności i/lub bezpieczeństwa.	Doebele R.C., Dziadziuszko R., Drilon A. i in., <i>Genomic landscape of entrectinib resistance from circulating tumor DNA (ctDNA) analysis in STARTRK-2</i> , Oncology Research and Treatment 2020; 43(Supplement 1):217
ab. konf. Drilon 2016	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badań STARTRK-1 i ALKA-372-001, w którym wyniki przedstawiono łącznie dla chorych z guzami litymi (nie wyodrębniono populacji chorych na NDRP).	Drilon A., De Braud F.G., Siena S. i in., <i>Entrectinib, an oral pan-Trk, ROS1, and ALK inhibitor in TKI-naive patients with advanced solid tumors harboring gene rearrangements: updated phase I results</i> , Cancer research 2016; 76(14):CT007
ab. konf. Drilon 2017b	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania STARTRK-2. W abstrakcie nie przedstawiono wyników dla entrektytibu we wnioskowanej populacji.	Drilon A., Sankhala K.K., Liu S.V. i in., <i>STARTRK-2: A global phase 2, open-label, basket study of entrectinib in patients with locally advanced or metastatic solid tumors harboring TRK, ROS1, or ALK gene fusions</i> , Cancer Research 2017; 77(Supplement 13)
ab. konf. Drilon 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników względem wyników nadrzędnych dotyczących najliczniejszej populacji tj. 161 chorych.	Drilon A., Barlesi F., De Braud F. i in., <i>Entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive nonsmall cell lung cancer (NSCLC): Integrated analysis of ALKA-372-001, STARTRK-1 and STARTRK-2</i> , Cancer Research 2019; 79(Supplement 13)
ab. konf. Kho 2019	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny dot. charakterystyki kliniczno-patologicznej u chorych rasy azjatyckiej z zaawansowanym NDRP z rerażacją genu ROS1. W analizowanej populacji chorych jedynie 1 chory stosował entrektytib.	Kho C.Y.X., Lim D.W-T., Tan D.S.W. i in., <i>Clinicopathological characteristics and outcome of advanced ROS1-positive non-small cell lung cancer in Asian patients</i> , Annals of Oncology 2019; 30(Supplement 2):ii54
ab. konf. Overbeck 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników	Overbeck T., Siena S., Doebele R.C. i in., <i>Efficacy of entrectinib in patients (PTS) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases: Integrated analysis from 3</i>



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		względem danych nadrzędnych dotyczących najliczniejszej populacji tj. 161 chorych.	<i>clinical trials</i> , Oncology Research and Treatment 2020; 43(Supplement 1):34-35
<i>ab. konf. Paz-Ares 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników względem danych nadrzędnych dotyczących najliczniejszej populacji tj. 161 chorych.	Paz-Ares L., Dziadziuszko R., Drilon A. i in., <i>MA14.02 Entrectinib in Patients with ROS1-Positive NSCLC or NTRK Fusion-Positive Solid Tumors with CNS Metastases</i> , Journal of Thoracic Oncology 2019; 14(Supplement 10):S305
<i>ab. konf. Paz-Ares 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników względem danych nadrzędnych dotyczących najliczniejszej populacji tj. 161 chorych.	Paz-Ares L., Dziadziuszko R., Drilon A. i in., <i>Entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors or ROS1-positive NSCLC with CNS metastases</i> , Oncology Research and Treatment 2020; 43(Supplement 1):235
<i>ab. konf. Siena 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania I fazy dla entrektytynu. W abstrakcie przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa entrektytynu stosowanego u chorych z guzami litymi - nie wyodrębniono wyników dla wnioskowanej populacji chorych.	Siena S., Drilon A.E., Sai-Hong Ou I. i in., <i>Entrectinib (RXDX-101), an oral pan-Trk, ROS1, and ALK inhibitor in patients with advanced solid tumors harboring gene rearrangements</i> , European Journal of Cancer 2015; 51(Supplement 3):S742-S725
<i>ab. konf. Siena 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników względem danych nadrzędnych dotyczących najliczniejszej populacji tj. 161 chorych.	Siena S., Doebele R.C., Shaw A.T. i in., <i>Efficacy of entrectinib in patients (pts) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases: Integrated analysis from three clinical trials</i> , Journal of Clinical Oncology 2019; 37(Supplement 15)
<i>ab. konf. Springfield 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. W abstrakcie nie przedstawiono dodatkowych wyników względem danych nadrzędnych dotyczących najliczniejszej populacji tj. 161 chorych.	Springfield C., De Braud F., Siena S. i in., <i>Entrectinib in locally advanced / metastatic ROS1 and NTRK fusion-positive (NTRK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001</i> , Oncology Research and Treatment 2020; 43(Supplement 1):235
<i>Drilon 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do zbiorczej analizy badań	Drilon A., Siena S., Ou S.I. i in., <i>Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		ALKA-372-001 i STARTRK-1. Wyniki dot. przedstawiono łącznie dla chorych z rearanżacją genu ALK i genu ROS1. Natomiast wyniki z wyodrębnieniem wnioskowanej populacji chorych dot. skuteczności ENT przedstawiono dla niewielkiej grupy chorych tj. 14 chorych. Wyniki zaprezentowane w tej publikacji są dostępne na liczniejszej grupie chorych na podstawie innych pełnych tekstów.	TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1), Cancer Discov. 2017; 7(4):400-409
<i>Drilon 2020_corr 1</i>	Niewłaściwa metodyka	Korekta do publikacji <i>Drilon 2020</i> , w której przedstawiono informację o załączeniu do suplementu protokołu z badania.	Correction to [Dylon A., Siena S., Dziadziuszko R. i in., Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials, Lancet Oncol 2020; 21: 261-70], The Lancet Oncology 2020; 21 (7):e341
<i>Drilon 2020_corr 2</i>	Niewłaściwa metodyka	W analizie nie uwzględniono danych, których dotyczy korekta, ponieważ są niezgodne z zasadami ekstrakcji.	Correction to [Dylon A., Siena S., Dziadziuszko R. i in., Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials, Lancet Oncol 2020; 21: 261-70], The Lancet Oncology 2020; 21 (2):e70

**Tabela 110.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap II**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<b>Publikacje pierwotne</b>			
<i>ab. konf. Bennati 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Badania opublikowane wyłącznie w abstrakcie konferencyjnym (dane niewystarczające, aby umożliwić przeprowadzenie analizy MAIC). Ponadto w badaniu brało udział jedynie 11 chorych.	Bennati C, Chiari R, Marcomigni L, Minotti V, Giulio M, Scafati C, et al. <i>ROS1 rearrangement in lung adenocarcinoma: A retrospective cohort study</i> , Annals of Oncology Conference: 17th National Congress of Medical Oncology Rome Italy Conference Publication: 2015;26(SUPPL. 6)
<i>ab. konf. Dall'Olio 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badania opublikowane wyłącznie w abstrakcie konferencyjnym (dane niewystarczające, aby umożliwić przeprowadzenie analizy MAIC). Ponadto w badaniu	Dall'Olio F.G., Lamberti G., Capizzi E. i in., <i>Clinical significance of ROS1 5' deletions detected by FISH and response to crizotinib</i> , Annals of Oncology 2019; 30(Supplement 2):ii54-ii55

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		brało udział jedynie 8 chorych.	
ab. konf. Gao 2019	Niewłaściwa metodyka	Badania opublikowane wyłącznie w abstrakcie konferencyjnym (dane niewystarczające, aby umożliwić przeprowadzenie analizy MAIC).	Gao Y., Lu C., Chen H. i in., P1.01-104 <i>Survivals in ROS1-Rearranged Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with First-Line Crizotinib</i> , Journal of Thoracic Oncology 2019; 14:(10 Supplement):S402
ab. konf. Gen 2019	Niewłaściwa metodyka	Badania opublikowane wyłącznie w abstrakcie konferencyjnym (dane niewystarczające, aby umożliwić przeprowadzenie analizy MAIC).	Gen L., Xu H., Zhao J. i in., <i>Concurrent TP53 mutation adversely impact the efficacy of crizotinib in ROS7-rearranged lung cancer patients</i> , Journal of Clinical Oncology 2019; 37:(Supplement 15)
ab. konf. Joshi 2019	Niewłaściwa metodyka	Badania opublikowane wyłącznie w abstrakcie konferencyjnym (dane niewystarczające, aby umożliwić przeprowadzenie analizy MAIC).	Joshi A., Pande N., Noronha V. i in., <i>ROS1 mutation non-small cell lung cancer-access to optimal treatment and outcomes</i> , E cancer medicals cience 2019; 13:900
ab. konf. Kilickap 2018	Niewłaściwa metodyka	Badania opublikowane wyłącznie w abstrakcie konferencyjnym (dane niewystarczające, aby umożliwić przeprowadzenie analizy MAIC).	Kilickap S., Olmez O.F., Cicin I. i in, <i>The efficacy and safety of crizotinib in patients with ROS1 positive advanced stage NSCLC: The real-world experience from Turkey</i> , Annals of Oncology 2018; 29(Supplement 8):viii505
ab. konf. Liang 2018	Niewłaściwa metodyka	Badania opublikowane wyłącznie w abstrakcie konferencyjnym (dane niewystarczające, aby umożliwić przeprowadzenie analizy MAIC).	Liang Z., Zhang Y., Yang N., Li Y., <i>A Better Real World Practice for ROS1 Positive NSCLC Patients, Driven by the Targeted Next Generation Sequencing(NGS) and the Targeted TKI</i> , Journal of Thoracic Oncology 2018; 13(10 Supplement):S483-S484
ab. konf. Michels 2019	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badania EUCROSS. Ograniczenia w raportowaniu wynikach (tj. niedojrzałe dane dotyczące przeżycia chorych).	Michels S.Y.F., Franklin J., Massuti B. i in., <i>Crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS): A European phase II clinical trial-Updated report on progression-free and overall survival</i> , Journal of Clinical Oncology 2019; 37:(Supplement 15)
ab. konf. Pande 2018	Niewłaściwa metodyka	Badania opublikowane wyłącznie w abstrakcie konferencyjnym (dane niewystarczające, aby umożliwić przeprowadzenie analizy MAIC).	Pande N., Joshi A., Noronha V. i in., <i>Analysis of our experience of ROS-1 patients in advanced NSCLC</i> , Journal of Thoracic Oncology 2018, 13(4S): S99
ab. konf. Schen 2017	Niewłaściwa metodyka	Badania opublikowane wyłącznie w abstrakcie konferencyjnym (dane niewystarczające, aby	Shen L, Lu S. <i>Clinical impact of crizotinib on brain metastases in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer.</i>



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		umożliwić przeprowadzenie analizy MAIC).	<i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2017;12 (11 Supplement 2):S1827.
<i>ab. konf. Talreja 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badania opublikowane wyłącznie w abstrakcie konferencyjnym (dane niewystarczające, aby umożliwić przeprowadzenie analizy MAIC).	Talreja V., Pande N., <i>Experience of 22 patients with ROS mutated lung adenocarcinoma treated with crizotinib at a tertiary care center in India</i> , <i>Annals of Oncology</i> 2018; 29(Supplement 6):V133
<i>Chiari 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania METROS. Ograniczenia w raportowanych wynikach (tj. brak dostępnych krzywych KM/wyników dotyczących OS).	Chiari R., Ricciuti B., Landi L. i in., <i>ROS1-rearranged Non-small-cell Lung Cancer is Associated With a High Rate of Venous Thromboembolism: Analysis From a Phase II, Prospective, Multicenter, Two-arms Trial (METROS)</i> , <i>Clinical Lung Cancer</i> . 2020; 21(1):15-20
<i>He 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W publikacji nie określono mediany przeżycia dla populacji ogólnej.	He Y., Sheng W., Hu W. i in., <i>Different Types of ROS1 Fusion Partners Yield Comparable Efficacy to Crizotinib</i> , <i>Oncol Res</i> . 2019; 27(8):901-910
<i>Landi 2019</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania METROS. Ograniczenia w raportowanych wynikach (tj. brak dostępnych krzywych KM/wyników dotyczących OS).	Landi L., Chiari R., Tiseo M. i in., <i>Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial</i> , <i>Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research</i> 2019; 25(24):7312-7319
<i>Li 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Nie przedstawiono krzywych Kaplana Meiera dla populacji ogólnej, jedynie dla podgrupy chorych z rearanżacją genu CD74-ROS1 (N= 19) i bez rearanżacji genu CD74-ROS1 (N=17).	Li Z., Shen L., Ding D. i in., <i>Efficacy of Crizotinib among Different Types of ROS1 Fusion Partners in Patients with ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer</i> , <i>J Thorac Oncol</i> . 2018; 13(7):987-995
<i>Liu 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Krzywa czasu przeżycia krótsza niż dostępna dla badania PROFILE 1001. Ponadto wyniki przedstawiono jedynie dla 35 chorych.	Liu C., Yu H., Chang J., Chen H. i in., <i>Crizotinib in Chinese Patients with ROS1-Rearranged Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Routine Clinical Practice</i> . <i>Targeted Oncology</i> . 2019;14(3):315-23.
<i>Masuda 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Ograniczenie dotyczące liczebności chorych. Wyniki przedstawiono jedynie dla 10 chorych.	Masuda K. Fujiwara Y. Shinno Y. i in., <i>Efficacy and safety of crizotinib in patients with ROS1 rearranged non-small cell lung cancer: a retrospective analysis</i> , <i>Journal of Thoracic Disease</i> 2019; 11(7):2965-2972
<i>Mazieres 2014</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania EUROS1. Ograniczenia w raportowanych wynikach (tj. brak dostępnych krzywych KM/wyników dotyczących OS).	Mazieres J., Zalcman G., Crino L. i in., <i>Efficacy of crizotinib in ROS1-rearranged lung cancer: The European experience</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014; 32(15 SUPPL. 1)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Mehta 2020	Niewłaściwa populacja	Ograniczenie dotyczące liczebności chorych. Wyniki przedstawiono jedynie dla 14 chorych.	Mehta, A., Saifi, M., Batra, U. i in., <i>Incidence of ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Carcinoma in India and Efficacy of Crizotinib in Lung Adenocarcinoma Patients</i> , Lung Cancer, Targets and Therapy 2020; 11:19-25
Michels 2019	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania EUCROSS. Ograniczenia w raportowaniu wyników (tj. niedojrzałe dane dotyczące przeżycia chorych).	Michels S., Massutí B., Schildhaus H.U. i in., <i>Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial</i> , J Thorac Oncol. 2019; 14(7):1266-1276
Moro-Sibilot 2019	Niewłaściwa populacja	Krzywa czasu przeżycia krótsza niż dostępna dla badania PROFILE 1001. Ponadto wyniki przedstawiono jedynie dla 37 chorych.	Moro-Sibilot D., Cozic N., Perol M. i in., <i>Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSe phase II trial</i> . Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2019; 30(12):1985-91
Noronha 2017	Niewłaściwa populacja	Ograniczenie dotyczące liczebności chorych. W badaniu jedynie 6 chorych stosowało kryzotylinib.	Noronha V., Chandrakanth M.V., Joshi A.P. i in., <i>ROS1 rearranged nonsmall cell lung cancer and crizotinib: An Indian experience</i> , Indian J Cancer 2017; 54(2):436-438
Patil 2018	Niewłaściwe punkty końcowe	Ograniczenia w raportowanych wynikach (tj. brak dostępnych krzywych KM/wyników dotyczących OS).	Patil T., Smith D.E., Bunn P.A. i in., <i>The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib</i> , J Thorac Oncol. 2018; 13(11):1717-1726
Scheffler 2015	Niewłaściwe punkty końcowe	Dane dotyczące OS były niedojrzałe (nieosiągnięta mediana przeżycia). Leczenie chorych nie zostało jasno opisane.	Scheffler Mi, Schultheis Ai, Teixeira C. i in., <i>ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: Prognostic impact, therapeutic options and genetic variability</i> . Oncotarget. 2015;6(12):10577-85
Wu 2018	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania OX-ONC. W badaniu stwierdzono, że 59,8% chorych było nadal w trakcie obserwacji w momencie odcięcia danych dla OS. Nie jest jasne, jak można oszacować medianę przeżycia w tym badaniu, ponieważ wymaga to zgon co najmniej 50% chorych. W badaniu nie przedstawiono także krzywej KM.	Wu Y.L., Yang J.C., Kim D.W. i in., <i>Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer</i> , J Clin Oncol. 2018; 36(14):1405-1411
Zeng 2018	Niewłaściwe punkty końcowe	Ograniczenia w raportowanych wynikach (tj. brak dostępnych krzywych KM).	Zeng L., Li Y., Xiao L. i in., <i>Crizotinib presented with promising efficacy but for concomitant mutation in next-generation sequencing-identified ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer</i> , Onco Targets Ther. 2018; 11:6937-6945

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Zhang 2016	Niewłaściwe punkty końcowe	Ograniczenia w raportowanych wynikach (tj. brak dostępnych krzywych KM).	Zhang L., Jiang T., Zhao C. i in., <i>Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement</i> , <i>Oncotarget</i> 2016; 7(46):75145-75154
Zhang 2019	Niewłaściwe punkty końcowe	Ograniczenia w raportowanych wynikach (tj. brak dostępnych krzywych KM).	Zhang L., Wang Y., Zhao C. i in., <i>High feasibility of cytological specimens for detection of ROS1 fusion by reverse transcriptase PCR in Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer</i> , <i>Onco Targets Ther.</i> 2019; 12:3305-3311
Zhu 2019	Niewłaściwe punkty końcowe	Ograniczenia w raportowanych wynikach (tj. brak dostępnych krzywych KM).	Zhu Y.C., Zhang X.G., Lin X.P. i in., <i>Clinicopathological features and clinical efficacy of crizotinib in Chinese patients with ROS1-positive non-small cell lung cancer</i> , <i>Oncol Lett.</i> 2019; 17(3):3466-3474

## 7.8. Skale oceny jakości badań

**Tabela 48.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 49.**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 50.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		

Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 51.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 52.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych**

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNE		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
<b>Dobór próby</b>		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia	
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*
	b) chorzy ze szpitala	
	c) brak opisu	
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*
	b) brak opisu	
<b>Porównywalność</b>		



<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE</b>			
<b>Uwaga:</b> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Ekspozycja</b>			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	..... (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	..... (max. ***)
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	..... (max. ***)
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

**Tabela 53.**

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
<b>Uwaga:</b> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>	<b>Suma</b>	
<b>Dobór próby</b>			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	..... (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	..... (max. ****)
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	..... (max. ****)
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>	<b>Suma</b>
	d) nie określono	
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*
	b) nie	
<b>Porównywalność</b>		
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*
		..... (max. **)
<b>Punkt końcowy</b>		
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*
	b) łączenie zapisów	*
	c) raportowane przez chorego	
	d) nie określono	
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*
	b) nie	
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych	
	d) nie określono	
		..... (max. ***)



**Tabela 54.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakkolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakkolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>

**Tabela 55.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;



## 7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 58.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak: 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak: 3.6.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak: 3.9, 3.11, 3.12
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak: 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak: 7.2, 1.1
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak: 3.4.3, 3.5.3
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak: 7.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak: 7.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak: 7.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak: 7.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak: 7.6

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak: 3.6.2.1
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak: 7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak: 7.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak: 3.9, 3.9, 3.11, 3.11.3.2, 3.12
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak: 3.2

## 8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – etap I przeglądu .....	21
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – etap II przeglądu .....	27
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	33
Tabela 4. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	48
Tabela 5. Czas przeżycia całkowitego (OS) na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 .....	52
<b>Tabela 6. Częstość występowania zgonów na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 .....</b>	<b>54</b>
<b>Tabela 7. Prawdopodobieństwo przeżycia (OS) na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2.....</b>	<b>55</b>
Tabela 8. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 .....	58
Tabela 9. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 .....	62
<b>Tabela 10. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2.....</b>	<b>66</b>
<b>Tabela 11. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2.....</b>	<b>73</b>
<b>Tabela 12. Czas trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2.....</b>	<b>85</b>

---

<b>Tabela 13. Prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi na leczenie na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2</b> .....	88
Tabela 14. Czas przeżycia całkowitego po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC).....	93
Tabela 15. Częstość występowania zgonów po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC).....	95
Tabela 16. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC).....	97
Tabela 17. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC).....	99
Tabela 18. Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC).....	100
Tabela 19. Czas przeżycia całkowitego OS – porównanie pośrednie.....	102
Tabela 20. Częstość występowania zgonów – porównanie pośrednie.....	103
Tabela 21. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu – porównanie pośrednie.....	104
Tabela 22. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – porównanie pośrednie.....	105
Tabela 23. Czas do zakończenia leczenia – porównanie pośrednie.....	106
Tabela 24. Częstość zakończenia leczenia – porównanie pośrednie.....	107
<b>Tabela 25. Częstość występowania zgonu na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2</b> .....	109
Tabela 26. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2.....	110

---

---

<b>Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2</b> .....	115
Tabela 28. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2.....	122
<b>Tabela 29. Częstość występowania zdarzeń na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 odnotowane u &gt;5% chorych</b> .....	124
Tabela 30 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o 3.-5. Stopniu nasilenia na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK 2 odnotowane u $\geq 2\%$ chorych .....	128
<b>Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 odnotowane u <math>\geq 10\%</math> chorych</b> .....	132
<b>Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie zbiorczej analizy wyników z badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2*</b> .....	134
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC) .....	139
Tabela 34. Działania niepożądane występujące u chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych produktem Rozlytrek® w badaniach klinicznych (N=504) .....	148
Tabela 35. Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży leczonych produktem Rozlytrek® w badaniach klinicznych .....	151

---



---

Tabela 36. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Rozlytrek® (entrektytib) .....	168
<b>Tabela 37. Ważne zidentyfikowane zagrożenia dotyczące stosowania entrektytibu ..</b>	<b>169</b>
<b>Tabela 38. Ważne potencjalne zagrożenia dotyczące stosowania entrektytibu.....</b>	<b>170</b>
<b>Tabela 39. Brakujące informacje dotyczące stosowania entrektytibu .....</b>	<b>171</b>
Tabela 40. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla entrektytibu w populacji docelowej.....	189
Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazach Embase i Cochrane wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla entrektytibu.....	190
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla entrektytibu .....	190
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazach Embase i Cochrane wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla kryzotyntibu .....	191
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla kryzotyntibu.....	192
<b>Tabela 45. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ....</b>	<b>193</b>
Tabela 46. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz.1.....	194
Tabela 47. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	196
Tabela 48. Kryteria Cook.....	225
Tabela 49. Skala AMSTAR 2.....	225
Tabela 50. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	226
Tabela 51. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	227

---

---

Tabela 52. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	227
Tabela 53. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	228
Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	230
Tabela 55. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	231
Tabela 56. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	232
Tabela 57. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	232
Tabela 58. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	233

---

---

## 9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla entrektytibu – etap I .....	25
<b>Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II .....</b>	<b>29</b>

---

## 10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Aggarwal 2017</i>	Aggarwal C., Borghaei H., <i>Treatment Paradigms for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer at Academic Medical Centers: Involvement in Clinical Trial Endpoint Design</i> , The Oncologist 2017; 22:700–708
<i>Anagnostou 2017</i>	Anagnostou V., Yarchoan M., Hansen A.R. i in., <i>Immuno-oncology Trial Endpoints: Capturing Clinically Meaningful Activity</i> , Clin Cancer Res. 2017; 23(17): 4959–4969
<i>AOTMiT 2016</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, <i>Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
<i>Analiza problemu decyzyjnego Rozlytrek®</i>	Analiza problemu decyzyjnego, <i>Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1 – analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA, Warszawa 2020
<i>Blumenthal 2019</i>	Blumenthal G.M., Gong Y., Kehl K. i in., <i>Analysis of time-to-treatment discontinuation of targeted therapy, immunotherapy, and chemotherapy in clinical trials of patients with non-small-cell lung cancer</i> . Ann Oncol. 2019; 30(5):830-838
<i>ChPL Rozlytrek®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozlytrek®
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
<i>CTCAE 2017</i>	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0</i> Published: November 27, 2017, <a href="https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf">https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf</a> (data dostępu: 15.07.2020 r.)
<i>Drilon 2020</i>	Drilon A., Siena S., Dziadziuszko R. i in., <i>Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials</i> , Lancet Oncol 2019; 21(2):261–70
<i>FDA 2018</i>	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics</i> , Guidance for Industry, 2018; 1-19
<i>FDA 2015</i>	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 2015
<i>Fenchel 2016</i>	Fenchel K., Sellmann L., Dempke W.C.M., <i>Overall survival in non-small cell lung cancer—what is clinically meaningful?</i> Transl Lung Cancer Res 2016;5(1):115-119
<i>Formularz NICE</i>	<i>Quality assessment for Case series, Formularz NICE</i> , <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 2.06.2020 r.)
<i>Higgins 2019</i>	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0</i> (updated July 2019). Cochrane, 2019 <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> (data dostępu: 15.07.2020 r.)
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
<i>Krawczyk 2009</i>	Paweł Krawczyk, Czekańska-Czehab E., Wojas-Krawczyk K., <i>Molekularne terapie celowane w niedrobnokomórkowym raku płuca</i> , 2009 Via Medica ISSN 1897–3590

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Massard 2017</i>	Massard C., Michiels S., Ferte C. i in., <i>High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers, Results of the MOSCATO 01 trial</i> , Cancer Discov, 7: 586-95
<i>Moher 2009</i>	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> , Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269
<i>Mushti 2018</i>	Mushti S.L., Mulkey F., Sridhara R., <i>Evaluation of Overall Response Rate and Progression-Free Survival as Potential Surrogate Endpoints for Overall Survival in Immunotherapy Trials</i> , Clinical Cancer Research 2018; 24(10):2268-2275
<i>Oxnard 2016</i>	Oxnard G., Wilcox K., Gonen M. i in., <i>Response Rate as a Regulatory End Point in Single-Arm Studies of Advanced Solid Tumors</i> , JAMA Oncol. 2016 Jun 1;2(6):772-9
<i>Park 2018</i>	Park S., Ahn B.C., Lim S.W. i in., <i>Characteristics and outcome of ROS1-positive non-small cell lung cancer patients in routine clinical practice</i> , Journal of Thoracic Oncology, 13: 1373-82
<i>Phillippo 2016</i>	Phillippo, D., Ades, T., Dias, S. i in., <i>NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. (Technical Support Documents)</i> , NICE Decision Support Unit.
<i>Patil 2018</i>	Patil D., Smith D.E., Bunn P.A. i in., <i>The incidence of brain metastases in stage IV ROS1-rearranged non-small cell lung cancer and rate of central nervous system progression on crizotinib</i> , Journal of Thoracic Oncology, 13: 1717-26
<i>Roever 2016</i>	Roever L., <i>Endpoints in Clinical Trials: Advantages and Limitations</i> , Evidence Based Medicine and Practice 2016, 1:2
<i>RECIST</i>	<i>RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools</i> , <a href="http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html">http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html</a> (data dostępu: 15.07.2020)
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i>	<i>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu</i>
<i>Shea 2017</i>	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017;358:j4008
<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696</i>
<i>Wells 2000</i>	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i> , 2000 <a href="http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf">http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf</a> (data dostępu: 15.07.2020)
<i>White-Al Habeeb 2016</i>	White Al-Habeeb N., Kulasingam V., Diamandis E.P., i in., <i>The Use of Targeted Therapies for Precision Medicine in Oncology</i> , Clin Chem. 2016;62(12):1556-1564
<i>Władysiuł 2014</i>	Władysiuł M., Szmurło D., Wojciechowski P., <i>Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce</i> , Onkol. Prak. Klin. 2014; 10(3): 38–145
<b>Badania włączone do analizy</b>	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>ab. konf. Doebele 2019a</i>	Doebele R., Perez L., Trinh H. i in., <i>P1.01-83: Comparative Efficacy Analysis Between Entrectinib Trial and Crizotinib Real-World ROS1 Fusion-Positive (ROS1+) NSCLC Patients</i> , Journal of Thoracic Oncology 2019; 14(10S):S392
<i>ChPL Rozlytrek®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozlytrek®
<i>Chu 2020</i>	Chu P., Antoniou M., Bhutani M.K. i in., <i>Matching-adjusted indirect comparison: entrectinib versus crizotinib in ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer</i> . J Comp Eff Res. 2020 Aug;9(12):861-876
<i>Drilon 2020</i>	Drilon A., Siena S., Dziadziuszko R. i in., <i>Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials</i> , Lancet Oncol 2019; 21(2):261–70
<i>Dziadziuszko 2021</i>	Dziadziuszko R., Krebs M.G., De Braud F. i in., <i>Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer</i> . J Clin Oncol. 2021 Mar 1:JCO2003025
<i>EMA 2020</i>	<i>CHMP assessment report</i> , <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 14.09.2020 r.)
<i>Roche 2020</i>	Dane otrzymane od Wnioskodawcy
<i>Roche 2020a</i>	Dane otrzymane od Wnioskodawcy
<i>Shaw 2019</i>	Shaw A.T., Riely G.J., Bang Y.-J. i in., <i>Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001</i> , Annals of Oncology 2019; 30:1121-1126
<i>Shaw 2014</i>	Shaw A.T., Ou S.-H.I., Bang Y.-J. i in., <i>Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer</i> , N Engl J Med 2014; 371:1963-71
<i>Shaw 2014a</i>	Protokół do Shaw A.T., Ou S.-H.I., Bang Y.-J. i in., <i>Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer</i> , N Engl J Med 2014; 371:1963-71
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>	
<i>ChPL Rozlytrek®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozlytrek®
<i>EMA 2020</i>	<i>CHMP assessment report</i> , <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 14.09.2020 r.)
<i>FDA 2019</i>	Food and Drug Administration, <i>Rozlytrek® (entrectynib) label</i> , 2019 <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf</a> (data dostępu 10.08.2020r.)
<i>RMP 2020</i>	Risk management plan, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/rozlytrek-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/rozlytrek-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf</a> (data dostępu: 11.09.2020 r.)
<i>WHO UMC 2020</i>	World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, <i>Rozlytrek®</i> , <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (dostępu 10.08.2020 r.)