



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Rozlytrek (entrektynib)  
w ramach programu lekowego:  
B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca  
(ICD-10: C34)”**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.3.2021

Data ukończenia: 16 kwietnia 2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o. o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Roche Polska Sp. z o. o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz. 695) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019. poz. 1781).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality
<b>AHS</b>	Alberta Health Services
<b>AIOM</b>	Italian Association of Medical Oncology
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ALK</b>	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase)
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>bd</b>	brak danych
<b>BHCKC</b>	Belgian Health Care Knowledge Centre
<b>BICR</b>	ocena dokonana przez niezależną, zaślepioną komisję (ang. Blinded Independent Central Review)
<b>BNO</b>	bliżej nieokreślony
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCO</b>	Cancer Care Ontario
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>DCR</b>	wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DLT</b>	toksyczność limitująca dawkę (ang. dose-limiting toxicities)
<b>DoR</b>	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
<b>ECOG</b>	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
<b>EGFR</b>	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal Growth Factor Receptor)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ENT</b>	entrektytib
<b>EORTC QLQ-C30</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30)
<b>ERG</b>	Evidence Review Group
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Euro-Quality of Life Questionnaire version)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>IA</b>	ocena dokonana przez badacza (ang. investigator assessment)

<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>ISOBM</b>	International Society of Oncology and Biomarkers
<b>ISOPP</b>	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
<b>KM</b>	krzywa Kaplana-Meiera
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>KRYZ</b>	kryzotynib
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 97)
<b>MAIC</b>	porównanie pośrednie oparte na dostosowaniu porównywanych grup (ang. matching-adjusted indirect comparison)
<b>MTD</b>	maksymalna tolerowana dawka (ang. maximum tolerated dose)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI-NIH</b>	National Cancer Institute at the National Institutes of Health
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NE</b>	nie możliwe do oszacowania
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHMRC</b>	National Health and Medical Research Council
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NO</b>	nie osiągnięto
<b>NTRK</b>	neurotroficzna receptorowa kinaza tyrozynowa (ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pERC</b>	Pan-Canadian Oncology Drug Review, Expert Review Committee
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>PGRP</b>	Polska Grupa Raka Płuca
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>PTChP</b>	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>ROS1</b>	kinaza białek tyrozynowej proto-onkogenicznej (proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

<b>RP2D</b>	biologicznie efektywna i rekomendowana dawka do fazy II (ang. biologically effective and recommended Phase 2 dose)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SEOM</b>	Spanish Society of Medical Oncology
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TTD</b>	czas do przerwania leczenia (ang. time to treatment discontinuation)
<b>TTOT</b>	czas do zakończenia leczenia
<b>TTR</b>	czas do uzyskania odpowiedzi (ang. time to response)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 97, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZN</b>	zdarzenia niepożądane

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	40
4.3.	Komentarz Agencji .....	41
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>43</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	45
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	45
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	50
5.4.	Komentarz Agencji .....	51
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>53</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	56
6.4.	Komentarz Agencji .....	56
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>57</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>58</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>59</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>61</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>62</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>65</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>67</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>68</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>71</b>
15.1.	Wykresy Kaplana-Meiera dot. PFS i OS z badań dla ENT i KRYZ .....	71
15.2.	Analizy wnioskodawcy.....	73

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.02.2021 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1086.2020.10.PB,  
PLR.4500.1087.2020.10.PB

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Rozlytrek (entrektytib), 100 mg, kapsułki twarde, 30 kaps., kod EAN: 07613326024891
    - Rozlytrek (entrektytib), 200 mg, kapsułki twarde, 90 kaps., kod EAN: 07613326024624
  - Wnioskowane wskazanie:  
zgodne z zapisami programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”  
(patrz rozdz. 3.1.2.2. niniejszej AWA)
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Rozlytrek (entrektytib), 100 mg, kapsułki twarde, 30 kaps.: [redacted] PLN
  - Rozlytrek (entrektytib), 200 mg, kapsułki twarde, 90 kaps.: [redacted] PLN
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

---

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o.  
Polska, 02-672 Warszawa,  
ul. Domaniewska 39B

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 11.02.2021 r., znaki: PLR.4500.1086.2020.10.PB, PLR.4500.1087.2020.10.PB (data wpływu do AOTMiT 11.02.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Rozlytrek (entrektytib), 100 mg, kapsułki twarde, 30 kaps., kod EAN: 07613326024891,
- Rozlytrek (entrektytib), 200 mg, kapsułki twarde, 90 kaps., kod EAN: 07613326024624

w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.03.2021 r., znak OT.4231.3.2021.ALW.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.04.2021 r. pismami znak: PLR.4500.1086.2020.13.KAD oraz PLR.4500.1087.2020.13.KAD z dnia 01.04.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rozlytrek stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2020 r., wersja 1.0;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Rozlytrek stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2021 r., wersja 1.1;
- Analiza ekonomiczna dla leku Rozlytrek stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2021 r., wersja 1.1;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Rozlytrek stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2021 r., wersja 1.1;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Rozlytrek stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2020 r., wersja 1.0.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Rozlytrek]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozlytrek (entrektytib), 100 mg, kapsułki twarde, 30 kaps., kod EAN: 07613326024891</li> <li>Rozlytrek (entrektytib), 200 mg, kapsułki twarde, 90 kaps., kod EAN: 07613326024624</li> </ul>
Kod ATC	L01EX14 (leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, inhibitory kinazy białkowej, inne inhibitory kinazy proteinowej, entrektytib)
Substancja czynna	Entrektytib (ENT)
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (patrz rozdz. 3.1.2.2. niniejszej AWA)
Dawkowanie	Dorośli: zalecana dawka wynosi 600 mg entrektytibu, podawana doustnie raz na dobę. Dzieci i młodzież $\geq 12$ lat: zalecana dawka wynosi 300 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała (p.c.) entrektytibu raz na dobę.
Droga podania	lek do stosowania doustnego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Entrektytib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora tropomiozynowego TRKA, TRKB i TRKC (kodowanych przez geny kinazy tyrozynowej receptora neurotroficznego NTRK, odpowiednio NTRK1, NTRK2 i NTRK3), protoonkogenowej białkowej kinazy tyrozynowej ROS (ROS1) i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>) z IC50 o wartości 0,1 do 2 nM. Główny aktywny metabolit entrektytibu – M5, wykazywał w warunkach <i>in vitro</i> podobną siłę działania i aktywność w stosunku do TRK, ROS1 i ALK.</p> <p>Białka fuzyjne, w tym domeny kinaz TRK, ROS1 lub ALK wywierają rakotwórczy potencjał poprzez nadmierną aktywację kaskady sygnałów prowadzącej do nieograniczonej proliferacji komórek. Entrektytib w warunkach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> wykazał działanie hamujące na linie komórek nowotworowych pochodzących z licznych typów guzów, w tym guzów podskórnych i wewnątrzczaszkowych, zawierających geny fuzyjne NTRK, ROS1 i ALK.</p> <p>Wcześniejsze leczenie innymi lekami hamującymi te same kinazy może powodować powstawanie oporności na entrektytib. Mutacje oporności w domenie kinazy TRK zidentyfikowane po odstawieniu entektytibu obejmują NTRK1 (G595R, G667C) i NTRK3 (G623R, G623E i G623K). Mutacje oporności w domenie kinazy ROS1 zidentyfikowane po przerwaniu stosowania entrektytibu obejmują G2032R, F2004C i F2004I.</p> <p>Nie są znane przyczyny molekularne pierwotnej oporności na entrektytib. W związku z tym nie wiadomo, czy współwystępowanie czynnika onkogenego i fuzyji genu NTRK wpływa na skuteczność hamowania TRK.</p>

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Rozlytrek, EMA Rozlytrek, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rozlytrek>, data dostępu: 19.02.2021 r.]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	31 lipca 2020 r. (procedura centralna)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozlytrek w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK), <ul style="list-style-type: none"> <li>u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz</li> <li>którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK,</li> <li>dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych.</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozlytrek w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR, ang. <i>periodic safety update reports</i> ) produktu Rozlytrek.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Rozlytrek we wnioskowanym wskazaniu jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozlytrek (entrektytib), 100 mg, kapsułki twarde, 30 kaps.: [redacted] PLN</li> <li>Rozlytrek (entrektytib), 200 mg, kapsułki twarde, 90 kaps.: [redacted] PLN</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Kryteria kwalifikowania do leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z fuzją genu ROS-1 przy wykorzystaniu substancji czynnej entrektytib: <ol style="list-style-type: none"> <li>Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS (ang. <i>Not Otherwise Specified</i>, NOS);</li> <li>Obecność fuzji genu ROS-1 na podstawie badania metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. <i>Next-Generation Sequencing</i> - NGS);</li> <li>Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radykalnej radiochemioterapii, radykalnej radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub obiektywna progresja po zastosowaniu leczenia systemowego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;</li> <li>Brak wcześniejszego leczenia inhibitorami ROS-1;</li> <li>Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1;</li> <li>Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</li> <li>Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata owłosienia);</li> </ol> </li> </ol>

	<p>1.8. Wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>1.9. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO-ECOG;</p> <p>1.10. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.11. Odstęp QTc umożliwiający leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.12. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.13. Czynność nerek umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.14. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 2 -krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>1.15. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania entrektytibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>1.16. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>1.17. Nieobecność hiperurykemii.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>2. Określenie czasu leczenia w programie.</p> <p>2.1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:</p> <p>a) z zasadami terapii określonymi w punktach 2.1.1., 2.1.2., 2.1.3. oraz</p> <p>b) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 3.</p> <p>2.1.1. Stosowanie entrektytibu jest prowadzone do stwierdzenia obiektywnej progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych;</p> <p>2.1.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>b) w czasie leczenia - co 3 miesiące;</p> <p>2.1.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <p>a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);</p> <p>b) zmian przerzutowych - badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia - USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia</b></p>	<p>3. Kryteria wyłączenia z programu.</p> <p>3.1. Wystąpienie obiektywnej progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.:</p> <p>a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%, lub</p> <p>b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany z wyjątkiem chorych z progresją w obrębie OUN, u których dopuszcza się kontynuowanie leczenia po przeprowadzeniu leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia) (wówczas w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN konieczność przerwania leczenia entrektytibem);</p> <p>3.2. Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3.3. Wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTCAE w wersji 4.03. (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events - version 4.03.</i>);</p> <p>3.4. Wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>3.5. Obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO-ECOG;</p> <p>3.6. Przerwanie leczenia entrektytibem dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</p> <p>3.7. Nietolerancja leczenia entrektytibem w zredukowanej dawce 200 mg na dobę;</p> <p>3.8. Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>3.9. Wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p>

<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;</li> <li>b) Potwierdzenie obecności fuzji genu ROS-1;</li> <li>c) Morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>d) Oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>e) Oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>f) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>g) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>h) Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>i) Oznaczenie stężenia kwasu moczowego;</li> <li>j) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>k) Elektrokardiografia (EKG);</li> <li>l) Badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</li> <li>m) Inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej;</li> </ul>
<b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) Oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>c) Oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>d) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>e) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>f) Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>g) Oznaczenie stężenia kwasu moczowego;</li> <li>h) EKG.</li> </ul> <p>Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych.</p>
<b>Monitorowanie skuteczności leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</li> <li>b) Inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ul> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące.</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Rozlytrek w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Jest to drugi lek, który miałby być dostępny dla pacjentów z NDRP i fuzją genu ROS1 w I linii leczenia, obok aktualnie refundowanego kryzotyribu (KRYZ).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Rozlytrek wskazanie zarejestrowane dla entrektyribu obejmuje m.in. dorosłych pacjentów z ROS-1 dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. Populacja określona we wniosku refundacyjnym zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym. Wskazania określone kryteriami włączenia do programu lekowego doprecyzowują populację docelową m.in. pod względem charakterystyki histologicznej i/lub cytologicznej nowotworu, zaawansowania miejscowego lub uogólnionego.

W analizach wnioskodawcy wykonano porównanie pośrednie, w którym wykorzystano analizę zbiorczą badań jednoramiennych obejmującą również pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów selekcji do wnioskowanego programu lekowego (np. w analizie skuteczności: stadium choroby inne niż III/IV, w analizie bezpieczeństwa: wynik w skali ECOG > 2, uprzednie stosowanie inhibitorów ROS1). Powyższe wskazuje, że analizy wnioskodawcy obejmują/mogą obejmować populację szerszą niż określona kryteriami selekcji do wnioskowanego programu lekowego, natomiast brak jest szczegółowych danych umożliwiających jednoznaczne stwierdzenie, w jakim zakresie populacja w przedstawionych analizach wnioskodawcy odpowiada populacji wnioskowanej.

W analizie klinicznej (AKL) wnioskodawcy wykonano porównanie pośrednie (metodą MAIC) między ENT vs KRYZ

. Takie postępowanie nie znajduje odzwierciedlenia w zapisach wnioskowanego programu lekowego. Ponadto wprowadza dodatkowe ograniczenie (przyjęcie założenia na podstawie innych źródeł danych, z powodu braku informacji w wykorzystanym badaniu dla KRYZ – PROFILE 1001), co ma przełożenie na niepewność uzyskanych wyników. W analizach wnioskodawcy nie wyjaśniono dlaczego zastosowano takie podejście. Nie wskazano też, . Miało to szczególne

znaczenie w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, w której wnioskowanie ulegało zmianie w zależności od zastosowanych danych [redacted] (patrz rozdz. 5.2.3. niniejszej AWA).

Produkt leczniczy Rozlytrek ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej, a [redacted].

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, prof. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej), uznał, że nie istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (subpopulacje), które mogłyby bardziej skorzystać (lub nie skorzystać) ze stosowania z ocenianej technologii oraz nie wskazał żadnych potencjalnych problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej. Natomiast, jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia wskazał: „niedostateczny stopień wykrywania fuzji genu ROS1”. W ramach rozwiązań związanych z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji ekspert zwrócił uwagę na „poprawienie wskaźnika oznaczania fuzji genu ROS1”.

## 3.2. Problem zdrowotny

### ICD-10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są cztery typy histologiczne:

- rak gruczołowy (45% – wzrost częstości w ostatnim okresie; najczęstszy typ u osób niepalących),
- rak płaskonabłonkowy (30%),
- rak drobnokomórkowy (15%),
- rak wielkokomórkowy (10%).

Inne typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca.

Pierwotne nowotwory płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia w praktyce dzieli się na:

- niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP, do którego klasyfikowane są raki gruczołowe, płaskonabłonkowe i wielkokomórkowe),
- drobnokomórkowego raka płuc (DRP).

[PTOK 2019, PGRP 2019]

Rozpoczęcie procesu karcynogenezy związane jest z pojawieniem się somatycznej (niedziedzicznej), pojedynczej mutacji w onkogenie, która skutkuje zaburzeniem podstawowych procesów fizjologicznych, a w konsekwencji prowadzi do niekontrolowanych podziałów komórki. W odniesieniu do tego podstawowego założenia terapia ukierunkowana molekularnie to leczenie blokujące nieprawidłowy szlak sygnałowy w komórkach nowotworowych. Skuteczność terapii ukierunkowanej molekularnie zależy zatem od obecności (lub braku) mutacji kierującej.

Jedną z grup leków ukierunkowanych molekularnie, które znalazły zastosowanie u chorych na NDRP, stanowią inhibitory ROS1. Gen ROS1, znajdujący się na chromosomie 6 (lokalizacja cytogenetyczna: 6p22), koduje receptor o aktywności kinazy tyrozynowej ROS, należący do rodziny receptorów insulinowych, ewolucyjnie spokrewniony z receptorem ALK. Nieprawidłowości molekularne stwierdzone u chorych na NDRP to rearanżacja genu ROS1. Nieprawidłowość ta występuje u zaledwie 1-2% chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego, a charakterystyka kliniczna chorych z rearanżacją genu ROS1 jest podobna jak u chorych na NDRP ze stwierdzoną nieprawidłowością w genie ALK.

[Wojas-Krawczyk 2020, NCCN 2021]



Poniżej przedstawiono klasyfikację TNM w raku płuca oraz stopnie zaawansowania choroby.

**Tabela 5. Klasyfikacja TNM w raku płuca [PTOK 2019]**

Cecha	Charakterystyka
<b>T – wielkość guza pierwotnego</b>	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny – pojedynczy guz – rak gruczołowy ≤ 3 cm, o przeważającym lepidycznym typie wzrostu, z komponentem inwazyjnym ≤ 5 mm w największym wymiarze
T1a	Guz o największym wymiarze 1 cm (również rzadko występujący guz pierwotny szerzący się powierzchownie, każdego wymiaru, którego składowa inwazyjna jest ograniczona do ściany oskrzela, nawet jeśli występuje w oskrzeli głównym)
T1b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 1 cm, ale nie większym niż 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze przekraczającym 2 cm, ale nie większym niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm lub guz z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej / naciekanie opłucnej trzewnej / towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, obejmujące zarówno część, jak i całe płuco
T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 4 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) / nerw przeponowy / osierdzie ścienne lub Guz ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: śródpiersie / przepona / serce / wielkie naczynia / tchawica / nerw krtoniowy wsteczny / przełyk / kręgi / ostroga główna lub Guz każdej wielkości ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
<b>N – stan regionalnych węzłów chłonnych</b>	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
<b>M – brak lub obecność przerzutów odległych</b>	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu odległego w jednym narządzie
M1c	Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach

**Tabela 6. Stopnie zaawansowania raka płuca [PTOK 2019]**

Stopień	Cecha		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T3, T4	N2	M0
	T1a, T1b, T1c, T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a, M1b
IVB	Każde T	Każde N	M1c

### Epidemiologia

W Polsce rak tchawicy, oskrzela i płuca należy do najczęstszych nowotworów złośliwych. W 2018 r. rak tchawicy, oskrzela i płuca (C33+C34) stanowił 16,1% wszystkich zachorowań na nowotwory u mężczyzn i 9,3% – u kobiet oraz przyczynę 28,2% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17,6% – u kobiet.

Poniższe tabele przedstawiają współczynniki standaryzowane i liczby bezwzględne dotyczące zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce.

**Tabela 7. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2018 roku w podziale na płeć [dane KRN]**

	Zachorowania [na 100 000]		Zgony [na 100 000]	
	ASW <sup>1</sup>	ESP2013 <sup>2</sup>	ASW <sup>1</sup>	ESP2013 <sup>2</sup>
mężczyźni	39,2	88,6	44,2	108,4
kobiety	18,2	37,5	17,6	38,7

**Tabela 8. Liczba bezwzględna zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2010-2018 [dane KRN]**

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
mężczyźni	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460	14 466	13 798	13 425
kobiety	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503	7 730	7 747	7 801
<b>ogółem</b>	<b>20 832</b>	<b>20 805</b>	<b>21 837</b>	<b>21 524</b>	<b>22 003</b>	<b>21 963</b>	<b>22 196</b>	<b>21 545</b>	<b>21 226</b>

<sup>1</sup> ASW – standaryzacja współczynników według standardowej populacji świata ASW (tzw. Segi standard) – metoda tradycyjnie stosowana w publikacjach Krajowego Rejestru Nowotworów.

<sup>2</sup> ESP2013 – standaryzacja współczynników według standardowej populacji Europy z 2013 r. – metoda rekomendowana przez Eurostat.



**Tabela 9. Liczba bezwzględna zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2010-2018 [dane KRN]**

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
mężczyźni	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827	16 238	16 177	15 499	15 619
kobiety	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349	7 475	7 635	7 825	8 076
<b>ogółem</b>	<b>22 348</b>	<b>22 216</b>	<b>22 616</b>	<b>22 628</b>	<b>23 176</b>	<b>23 713</b>	<b>23 812</b>	<b>23 324</b>	<b>23 695</b>

[KRN 2020]

**Rokowanie**

Okolo 13,5% chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania.

Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania, natomiast wiek i płeć chorych mają mniejsze znaczenie. Nowa klasyfikacja patomorfologiczna wskazuje na odmienny przebieg kliniczny w poszczególnych podtypach histologicznych raka gruczołowego (np. lepsze rokowanie – podtypy tapetujący i brodawkowy, gorsze rokowanie – podtypy drobnobrodawkowy i lity), co jednak nie wpływa na wybór metody leczenia. U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu rokowanie zależy w największym stopniu od stanu sprawności i stopnia ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie.

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Według wytycznych NCCN z 2021 r. wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych wynoszą 61,4% dla choroby zlokalizowanej, 34,5% – dla choroby z przerzutami regionalnymi, 6,1% – z przerzutami odległymi i 14,6% – w przypadku choroby nieokreślonej pod względem stadium.

[PTOK 2019, AWA OT.4331.6.2017, NCCN 2021]

**3.3. Liczebność populacji wnioskowanej****Tabela 10. Liczba pacjentów realizujących poszczególne świadczenia związane z wykonaniem programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” [Uchwała Rady NFZ 2020, Uchwała Rady NFZ 2021]**

Świadczenie / nazwa produktu jednostkowego	2019	2020
<i>Kryzotylinb stosowany w ramach świadczenia „Leki w programie lekowym – Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”</i>	132	104

**Należy mieć na uwadze, że powyższe dane obejmują pacjentów zarówno z mutacją ALK, jak i ROS1, czyli populację szerszą niż wnioskowana.**

**Tabela 11. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według eksperta klinicznego**

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań z ocenianym wskazaniem w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	„250”	„200”	„100”

**3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne****3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, [www.ptok.pl](http://www.ptok.pl));
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP, <http://ptchp.org/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO, [www.esmo.org](http://www.esmo.org));
- International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM, <https://www.isobm.org/>);

- International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP, <https://www.isopp.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, [www.nccn.org](http://www.nccn.org));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, <http://www.sign.ac.uk>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk>);
- Alberta Health Services (AHS, [www.albertahealthservices.ca](http://www.albertahealthservices.ca));
- American Society of Clinical Oncology (ASCO, [www.asco.org](http://www.asco.org));
- Cancer Care Ontario (CCO, [www.cancercare.on.ca](http://www.cancercare.on.ca));
- National Health and Medical Research Council (NHMRC, <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC, <https://kce.fgov.be/>);
- National Cancer Institute at the National Institutes of Health (NCI-NIH, <https://www.cancer.gov/types>);
- Trip Database – Turning Research Into Practice (<https://tripdatabase.com>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 15-16.03.2021 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *non small cell lung cancer / niedrobnokomórkowy rak płuca*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne, opracowane przez 7 organizacji. Wyszukiwano zalecenia ukierunkowane na pacjentów z ROS1, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami ROS1. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2019 (Polska)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach płuca i opłucnej oraz śródpiersia – poniżej opisano zalecenia dotyczące NDRP w stadium III/IV</u></b></p> <p><u>Leczenie w stopniach IIIA (chorzy nieoperacyjni) oraz IIIB</u> według wytycznych opiera się na leczeniu chirurgicznym (II, B), radykalnej radiochemioterapii lub wyłącznej radioterapii (I, A). Nie ma uzasadnienia stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii (I, A).</p> <p><u>Leczenie w stopniu IV:</u></p> <p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie chemioterapii, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefitynib, afatyn b, ozymertynib), ALK i ROS1 (kryzotynib), immunoterapii, paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego.</p> <p><b>Obecność rearanżacji genu ALK lub ROS1 jest wskazaniem do zastosowania kryzotynibu lub innych inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK</b> (w publikacji nie wymieniono poszczególnych substancji – przyp. analityka Agencji). Stosowanie kryzotynibu jest uzasadnione w pierwszej linii leczenia chorych z rearanżacją genu ROS1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych na uogólnionego NDRP wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</li> <li>• Chorzy na NDRP w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie EGFR powinni otrzymywać w ramach pierwszej linii leczenia jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR; z rearanżacją genu ALK – jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK; z obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek – pembrolizumab; bez obecności mutacji genu EGFR i &lt;50% ekspresją PD-L1 – chemioterapię (I, A).</li> <li>• U chorych na NDRP w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).</li> <li>• Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego NDRP zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedan bem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynibu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A).</li> <li>• U wybranych chorych na NDRP z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B).</li> <li>• W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z postępowaniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B).</li> <li>• U chorych na uogólnionego NDRP z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych na uogólnionego NDRP: z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanych z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii (I, A); z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z zastosowaniem ta ku (II, A).</li> </ul> <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i> I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i> A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – wskazania określone indywidualnie.</p>
<p><b>ESMO 2020</b> <b>ESMO 2017</b> <b>(Europa)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne z 2020 r. dotyczą postępowania w zaawansowanym/przerzutowym NDRP, wytyczne z 2017 r. dotyczą postępowania w NDRP miejscowo zaawansowanym</u></b></p> <p><u>NDRP miejscowo zaawansowany – nieresekcyjny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poza badaniami klinicznymi brak leków celowanych w NDRP w st. III (I, A).</li> <li>Należy wstrzymać się przed zastosowaniem klinicznym immunoterapii do czasu opublikowania danych z badań (I, A).</li> </ul> <p><u>NDRP zaawansowany/przerzutowy:</u></p> <p>Leczenie zaawansowanego/przerzutowego NDRP powinno uwzględniać histologię, patologię molekularną, wiek, stan sprawności, choroby współistniejące i preferencje pacjenta. Strategia leczenia powinna być skonsultowana z zespołem multidyscyplinarnym. Terapia systemowa powinna być stosowana u wszystkich pacjentów w stadium IV NDRP w stanie sprawności 0-2 (I, A).</p> <p><u>Leczenie NDRP z rearanżacją ROS1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kryzotyn b w monoterapii jest rekomendowany jako pierwsza lub druga linia leczenia pacjentów w IV stadium (III, A). Jeśli pacjent otrzymał kryzotynib w I linii, w II linii należy zaproponować chemioterapię opartą na platynie (IV, A).</li> <li>Cerytynib jest silnym selektywnym inhibitorem ALK i ROS1. Cerytynib<sup>3</sup> może być rozważany u pacjentów opornych na kryzotynib (III, A).</li> <li>Lorlatynib jest silnym, lekiem ze zdolnością przenikania przez barierę krew-mózg, inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) trzeciej generacji celowanym w ALK i ROS1. (III, B).</li> <li>W sierpniu 2020 r. EMA zaakceptowała warunkowe dopuszczenie do obrotu <b>entrektyribu</b> do leczenia pacjentów z NDRP i mutacją ROS1 – pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali innych inhibitorów ROS1 (III, B).</li> <li>Repotrektybn b jest TKI następnej generacji z większym potencjałem przeciwko ROS1, w porównaniu do kryzotynibu. Badania przedkliniczne wykazały silną aktywność repotrektybn b wobec wszystkich znanych mutacji oporności w domenie kinazy ROS1, w tym mutacji G2032R. (III, B).</li> <li>Lorlatynib, repotrektybn b i <b>entrektyrib</b> wykazują potencjalną aktywność anty-ROS1 na podstawie przedklinicznych danych i ograniczonych danych klinicznych z badań I/II fazy (III, B).</li> </ul> <p>W stadium IV NDRP rekomendowane jest prowadzenie wczesnej opieki paliatywnej w połączeniu ze standardową opieką onkologiczną (I, A). Interwencje w ramach opieki paliatywnej mają istotny wpływ na poprawę jakości życia pacjentów.</p> <p><i>Poziom dowód:</i> I – przynajmniej jedno duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką (niskim ryzykiem błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z niejasnym ryzykiem błędów (o niższej jakości metodologicznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie eksperckie.</p> <p><i>Sila rekomendacji:</i> A – silnie rekomendowane: silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną; B – generalnie rekomendowane: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; C – opcjonalnie rekomendowane: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyść nie przeważa nad ryzykiem (działania niepożądane, koszty, itd.); D – generalnie nierekomendowane: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych; E – nierekomendowane: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych.</p>
<p><b>NICE 2021</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuca – poniżej opisano zalecenia dotyczące niepłaskonabłonkowego NDRP w stadium IIIB/IV z mutacją ROS1</u></b></p> <p>W ramach leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP ROS1-dodatniego w stadium IIIB i IV wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kryzotynib w ramach leczenia wstępnego;</li> </ul>

<sup>3</sup> Cerytynib nie posiada rejestracji EMA we wskazaniu NDRP z mutacją ROS1. Natomiast, jest zarejestrowany w NDRP z mutacją ALK (zarówno w leczeniu I rzutu, jak i po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pemetreksed z karboplatiną lub inną chemioterapię skojarzoną opartą na platynie w przypadku progresji;</li> <li>• podtrzymanie pemetreksedu (po zastosowaniu pemetreksedu lub innej chemioterapii skojarzonej opartej na platynie) u pacjentów, u których nie doszło do natychmiastowej progresji po zastosowaniu chemioterapii;</li> <li>• atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab lub nintedanib z docetakselem lub monoterapia docetakselem w przypadku progresji po pierwszej linii chemioterapii.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p><b>SEOM 2019 (Hiszpania)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia NDRP</b>  Nieresekcyjny NDRP – stadium IIIA (N2, zajęcie masywne i/lub wielu węzłów chłonnych), IIIB, IIIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów bez progresji choroby, po zastosowaniu chemioradioterapii, terapia konsolidacyjna durwalumabem wykazuje poprawę w zakresie PFS i OS (I, A). EMA zarejestrowała durwalumab u pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math>.</li> </ul> <p><u>Leczenie choroby w st. IV z mutacją ROS1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu zaawansowanego NDRP z mutacją ROS1 wskazane jest zastosowanie kryzotyinu bu (III, A);</li> <li>• Przeciwno mutacji ROS aktywność wykazuje <b>entrektytib</b> (na podstawie wczesnej fazy badań klinicznych).</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: Poziom dowodów i stopień rekomendacji według The Infectious Diseases Society of America (patrz. ESMO 2020)</i></p>
<p><b>AIOM 2019 (Włochy)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego NDRP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z przerzutowym NDRP i rearanżacją ROS1 w ramach I linii leczenia z wyboru stanowi kryzotybin (jakość dowodów: bardzo niskie; rekomendacja: silne za).</li> </ul> <p>Wdrożenie strategii leczenia po progresji i w przypadku oligoprogresji przyczyniło się do wydłużenia wyników przeżycia tak jak stosowanie schematów opartych o pemetreksed oraz dostęp do inhibitorów ALK/ROS1 nowej generacji (w badaniach klinicznych). Wśród nowych substancji, lorlatyn b i repotrektytib wykazują najbardziej obiecujące wyniki.</p> <p>Pacjenci z rearanżacją ROS1 i progresją po kryzotybinie powinni mieć możliwość otrzymania lorlatynibu w ramach badań klinicznych lub innych programów dostępu do leczenia („expanded access” lub „compassionate use programs”).</p> <p>Pomimo ograniczonych danych na temat repotrektyntibu, w badaniach wykazano jego skuteczność szczególnie ukierunkowaną na mutację G2032R ROS1 oraz w zakresie działania przeciwko przerzutom do mózgu. W tym przypadku pacjenci również powinni mieć możliwość otrzymania repotrektyntibu w ramach badań klinicznych lub innych programów dostępu do leczenia („expanded access” lub „compassionate use programs”).</p> <p><i>Jakość dowodów naukowych: wysoka – wysoki stopień pewności wyników badania; wysokie prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych; umiarkowana – umiarkowany stopień pewności wyników badania; umiarkowane prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, ale możliwość, że są one zupełnie inne, jest ograniczona; niska – niski stopień pewności wyników badania; ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, z wysoką szansą, że są one zupełnie inne; bardzo niska – bardzo niski stopień pewności wyników badania; bardzo ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, z bardzo wysoką szansą, że są one zupełnie inne.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: silne za – interwencja powinna być rozważana jako leczenie z wyboru (korzyści przeważają ryzyko); warunkowe za – interwencja może być rozważana jako leczenie z wyboru (nie jest pewne, czy korzyści przeważają ryzyko); warunkowe przeciw – interwencja nie powinna być rozważana jako leczenie z wyboru, z wyjątkiem wybranych przypadków po konsultacji z pacjentem (nie jest pewne, czy korzyści przeważają ryzyko); silne przeciw – interwencji nigdy nie należy rozważać jako opcję leczenia (ryzyko przeważa korzyści).</i></p>
<p><b>NCCN 2021 NCCN 2020 (PL) (Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia NDRP</b>  Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.</p> <p><u>W przypadku pacjentów z rearanżacją ROS1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykrytą przed leczeniem systemowym pierwszej linii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ interwencję preferowaną stanowią: <b>entrektytib</b> lub kryzotybin (stan sprawności: 0-4), przy czym zaznaczono, że entrektytib może być lepszy dla pacjentów z przerzutami do mózgu;</li> <li>○ w ramach innych zalecanych interwencji wskazano certyntynib (stan sprawności: 0-4).</li> </ul> </li> <li>• wykrytą podczas leczenia systemowego pierwszej linii zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przeprowadzenie pełnego planowanego leczenia systemowego, w tym terapii podtrzymującej;</li> <li>○ przerwanie leczenia, a następnie zastosowanie: kryzotyinu bu (preferowany) lub <b>entrektyntibu</b> (preferowany; może być lepszy dla pacjentów z przerzutami do mózgu) lub certyntynibu.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>W przypadku progresji u pacjentów z rearanżacją ROS1 terapię następczą stanowią:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lorlatynib lub <b>entrektytib</b>;</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie systemowe (jak dla gruczolakoraka, raka wie kokomórkowego lub BNO):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- interwencje preferowane:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stan sprawności 0-1: pembrolizumab/karboplatyna/pemetreksed (kategoria 1) lub pembrolizumab/cisplatyna/pemetreksed (kategoria: 1);</li> <li>○ stan sprawności 2: karboplatyna/pemetreksed;</li> </ul> </li> <li>- inne zalecane interwencje:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stan sprawności 0-1: atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab (kategoria 1) lub z atezolizumab/karboplatyna/nab-paklitaksel lub niwolumab/ipilimumab lub niwolumab/ipilimumab/pemetreksed/(karboplatyna lub cisplatyna) (kategoria 1);</li> <li>○ stan sprawności 2: karboplatyna/nab-paklitaksel lub karboplatyna/docetaksel lub karboplatyna/etopozyd lub karboplatyna/gemcytabina lub karboplatyna/paklitaksel.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorującego na raka jest badanie kliniczne. Pacjenci są szczególnie zachęcani do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p><i>Kategorie dowodów naukowych i konsensusu: kategoria 1 – zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; kategoria 2A – zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; kategoria 2B – zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; kategoria 3 – zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów, istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Kategorie preferencji: preferowana interwencja – interwencje oparte na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz, w stosownych przypadkach przystępności ceny; inna zalecana interwencja – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej utrwalonych danych; lub znacznie mniej przystępne cenowo przy podobnych wynikach.</i></p>
<p><b>ASCO CCO 2021 ASCO CCO 2020 (Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia NDRP w st. IV z mutacjami genów kierujących</b></p> <p><u>I linia</u> – pacjentom uprzednio nieleczonym z rearanżacją ROS1 i statusem sprawności 0-2 można zaoferować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kryzotylin lub <b>entrektytib</b> (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana).</li> <li>• terapię zgodną z leczeniem standardowym dla pacjentów bez mutacji kierunkowych (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana):       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wytyczne dla pacjentów bez mutacji kierunkowych w zależności od ekspresji PD-L1 (TPS), stanu sprawności pacjenta, przeciwwskazań, obejmowały terapię: pembrolizumabem, karboplatyną, pemetreksedem, atezolizumabem, paklitakselem, bewacyzumabem, nab-paklitakselem (szczegóły w publ. ASCO CCO 2020 oraz w rozdz. 3.7.1. APD wnioskodawcy).</li> </ul> </li> <li>• cerytynib lub lorlatynib (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba).</li> </ul> <p><u>II linia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentom z rearanżacją ROS1 uprzednio leczonym terapią celowaną i statusem sprawności 0-2 należy zaoferować terapię zgodną z leczeniem standardowym dla pacjentów bez mutacji kierunkowych (j.w.) (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana).</li> <li>• Pacjentom z rearanżacją ROS1 uprzednio leczonym terapią inną niż celowana i statusem sprawności 0-2 można zaoferować kryzotylin b, <b>entrektytib</b> lub cerytyn b (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana).</li> </ul> <p><i>Jakość dowodów naukowych: wysoka – wysoki poziom ufności, że rzeczywisty efekt terapii będzie zbliżony do efektu oszacowanego; średnia – umiarkowany poziom ufności co do oszacowanych efektów: prawdopodobnie rzeczywisty efekt będzie zbliżony do efektu oszacowanego jednak istnieje szansa, że będzie on inny; niska – ograniczony poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od efektu oszacowanego; bardzo niska – bardzo niski poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt najprawdopodobniej będzie różnił się od efektu oszacowanego.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: wysoka – oznacza, że zalecany sposób postępowania przysłuży się większości lub wszystkim osobom; umiarkowana – nie podano definicji; słaba – oznacza, że zalecany sposób działania nie przysłuży się najlepiej wszystkim osobom i istnieje potrzeba dokładniejszego przeanalizowania sytuacji i preferencji pacjenta; należy rozważyć wszelkie potencjalne korzyści i szkody dla pacjenta.</i></p>

BNO – bliżej nieokreślony;

Entrektytib został wymieniony jako opcja leczenia I linii chorych na NDRP z rearanżacją w ROS1 wg czterech wytycznych (ESMO 2020, SEOM 2019, NCCN 2021 oraz ASCO CCO 2021). Natomiast najczęściej zalecaną opcję leczenia I linii chorych na NDRP z rearanżacją w ROS1 stanowił kryzotylin (PTOK 2019, ESMO 2020, NICE 2021, SEOM 2019, AIOM 2019, NCCN 2021, ASCO CCO 2021). Do pozostałych substancji wymienianych w zaleceniach w w/w wskazaniu należały: repotrektytib (ESMO 2020), cerytynib (NCCN 2021, ASCO CCO 2021), lorlatynib (ASCO CCO 2021) lub terapia zgodna z leczeniem standardowym dla pacjentów bez mutacji kierunkowych (ASCO CCO 2021).

W kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP i mutacją ROS1 najczęściej wymieniany był lorlatynib (ESMO 2020, AIOM 2019, NCCN 2021). Poza tym wskazywano na zastosowanie standardowej chemioterapii (wielolekowej) lub innych terapii celowanych (również ukierunkowanych na ROS1, np. certynybu, repotrektynybu, entrektynybu).

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych i jednego stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego**

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne aktualnie stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„kryzotylib”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„?”
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	„?”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2021.12), refundowaną (w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10: C34)”) technologię medyczną stosowaną u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz rearanżacją genu ROS1 stanowi kryzotylib. Jest on finansowany w populacji szerszej niż wnioskowana – obejmuje pacjentów z rearanżacją genu ROS1 lub ALK, zarówno wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu (tj. w I linii leczenia), jak i po niepowodzeniu wcześniejszych terapii (tj. w II lub III linii leczenia).

Ponadto, w leczeniu nowotworów płuca, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10: C34)”:
  - afatynib, ozymertynib w I linii (mutacja w genie EGFR),
  - ozymertynib w II linii (mutacja T790M w genie EGFR),
  - alektynib, certynyb w I, II linii (rearanżacja genów ALK),
  - brygatynib w II linii (rearanżacja genów ALK),
  - pembrolizumab w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią w I linii w zależności od poziomu ekspresji PD-L1,
  - niwolumab, atezolizumab nintedanib w II linii,
  - leczenie konsolidujące durwalumabem.
- w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) dostępne są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan (p.o., i.v.), winkrystyna, winorelbina, gefitynib, erlotynib.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Rozlytrek (entrektytib) we wnioskowanym wskazaniu wymienił kryzotylib. W poniższej tabeli przedstawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając ten wybór.

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
kryzotynib	<p>„Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.</p> <p>(...)</p> <p>Wiodące zagraniczne oraz polskie wytyczne wskazują, że w leczeniu chorych z NDRP z rearanżacją genu ROS1 zastosowanie znajdują inhibitory kinazy tyrozynowej ALK. W pierwszej linii leczenia wymieniane są poza entrektynibem (wskazany przez najnowsze wytyczne NCCN 2020) – kryzotynib oraz cerytynib.</p> <p>Praktyka kliniczna w Polsce, w 1. linii leczenia chorych z NDRP i z rearanżacją genu ROS1, definiowana aktualnym Wykazem leków refundowanych, obejmuje zastosowanie kryzotynibu – jest to jedyna finansowana terapia w dedykowanym programem lekowym (B.6.). Zgodnie z treścią programu lekowego, kryzotyn b finansowany jest w leczeniu chorych z rearanżacją genów ALK lub ROS1 w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w drugiej lub trzeciej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu).</p> <p>Biorąc pod uwagę polskie i zagraniczne wytyczne, a także zapisy programu lekowego w ramach którego leczeni są chorzy z NDRP i z rearanżacją genu ROS1, potencjalnym komparatorem dla entrektyn bu będzie kryzotynib.”</p>	<p>W ocenie analityków Agencji wybór komparatora jest zasadny.</p> <p>Wybrany komparator spełnia wymagania minimalne dla analiz HTA zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia (kryzotynib jest refundowany ze środków publicznych) oraz jest zgodny z wytycznymi Agencji.</p> <p>Według wytycznych klinicznych w ocenianym wskazaniu najczęściej zalecaną opcję leczenia I linii chorych na NDRP z rearanżacją w ROS1 stanowi kryzotynib (szczegóły rozdz. 3.4 AWA).</p> <p>Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję kryzotynib stanowi jedyną aktualnie stosowaną technologię medyczną w ocenianym wskazaniu w Polsce.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy „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. (...)”

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Dorośli chorzy z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczeni wcześniej inhibitorami ROS1.”	„Niezdająca z kryteriami włączenia, np. drobnokomórkowy rak płuca.”	Populacja zawiera się w populacji wnioskowanej. Określono ją szerzej niż to wynika z kryteriów selekcji do wnioskowanego programu lekowego.
Interwencja	„Entrektytib w postaci kapsułek twardych w dawce 600 mg przyjmowany doustnie raz na dobę (zgodnie z ChPL Rozlytrek).”	„Niezdająca z kryteriami włączenia.”	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania niezgodne z kryteriami, w których dawkowanie entrektytibu było inne niż 600 mg: badanie ALKA-372-001 i STARTRK-1 (szczegółowa charakterystyka badań rozdz. 4.1.3.1. niniejszej AWA).
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Kryzotylib w postaci kapsułek twardych w dawce 500 mg przyjmowany doustnie 2 razy na dobę – po 250 mg (zgodnie z ChPL Xalkori).”</li> <li>„Dowolny w przypadku badań z grupą kontrolną. Komentarz: Jeśli konieczne jest przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących entrektytib z wybranymi komparatorami.”</li> <li>„Brak w przypadku badań jednoramiennych.”</li> </ul>	„Niezdający z założonymi.”	Brak uwag.
Punkty końcowe	<p>„Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <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>	„Niezdające z założonymi.”	Brak uwag. Ekspert ankietowany przez Agencję jako istotne klinicznie punkty końcowe wskazał czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</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> <li>Badania jednoramienne.”</li> </ul>	„Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.”	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.”</li> <li>Publikacje pełnotekstowe.”</li> </ul> <p>Komentarz: „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”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>„Publikacje w językach: polskim lub angielskim”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Badania nieopublikowane w pełnym tekście.</li> <li>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.”</li> </ul>	Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla uwzględnienia w przeglądzie systematycznym jedynie badań, w których udział brało co najmniej 10 pacjentów, szczególnie, mając na uwadze fakt, iż fuzja genu ROS1 należy do mutacji rzadkich (1-2%).

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach medycznych Medline, Embase oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 07.07.2020 r.

Wnioskodawca wskazał, iż 25.03.2021 r. dokonano aktualizacji analiz. Analizę kliniczną uzupełniono m.in. o dane z publikacji Dziadziuszko 2021 oraz Chu 2020. Z AKL wnioskodawcy nie wynika, aby zaktualizowano strategię wyszukiwania.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo, natomiast wątpliwości budzi sposób włączania publikacji do przeglądu systematycznego.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł związanych z ocenianą technologią medyczną. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 26.02.2021 r. W wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano abstrakt konferencyjny Chu 2019, który spełniał kryteria włączenia do przeglądu i został opublikowany przed datą złożenia wniosku. W abstrakcie tym przedstawiono wyniki porównania pośredniego entrektytibu z kryzotybinem (metodą MAIC). Natomiast w AKL wnioskodawcy wskazano, iż „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”. Wyniki z w/w porównania opublikowano również w ramach przeglądu systematycznego Chu 2020. Wnioskodawca w ramach aktualizacji analiz uwzględnił przegląd systematyczny Chu 2020, natomiast nie uwzględnił abstraktu Chu 2019.

Ponadto, wnioskodawca wykluczył szereg publikacji (Mazieres 2015, Landi 2019, Patil 2018, Zeng 2018, Zhang 2016, Zhang 2019, Zhu 2019, Michels 2019, Wu 2018, Liu 2019, Moro-Sibilot 2019, Landi 2020, Masuda 2019, Mehta 2020), które spełniały kryteria selekcji do przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Publikacje te opisywały wyniki badań prospektywnych oraz retrospektywnych z udziałem pacjentów z zaawansowanym NDRP i mutacją w ROS1, którzy otrzymywali kryzotybin w ocenianej dawce. Ponadto, w badaniach tych uwzględniano oceniane w AKL wnioskodawcy punkty końcowe.

Wykluczenie w/w publikacji wnioskodawca uzasadnił następująco:

[Redacted text]

**Należy jednak mieć na uwadze, że elementy te nie stanowiły kryteriów wykluczenia na etapie przeglądu systematycznego wnioskodawcy, a zostały przyjęte (jak wskazano w rozdz. 3.8. AKL wnioskodawcy) w momencie planowania analizy statystycznej.**

Poza tym, niektóre z w/w kryteriów były nieprecyzyjnie określone (np. nie podano konkretnej liczby pacjentów, poniżej której nie uwzględniano badań), co nie pozwalało na powtórzenie procesu. W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono tabeli zgodności punktów klinicznych raportowanych w poszczególnych badaniach dla ENT i KRYZ (zgodnych z kryteriami selekcji do przeglądu systematycznego), przez co nie wiadomo, czy analizę MAIC można było wykonać dla innych punktów końcowych (np. dotyczących długości trwania odpowiedzi, jakości życia czy zdarzeń niepożądanych). Nie jest także wiadome, dlaczego dla komparatora wykluczano badania z niedojrzałymi danymi, w sytuacji oparcia skuteczności klinicznej ENT na niedojrzałych danych dot. OS. Według wytycznych AOTMiT AKL wnioskodawcy powinna być oparta na wszystkich badaniach spełniających kryteria selekcji do niej, a ewentualne wątpliwości powinny być testowane w analizie wrażliwości.

Ponadto, jak wskazano w rozdz. 4.1.1. w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania niezgodne z kryteriami, w których dawkowanie entrektytibu było inne niż 600 mg: badanie ALKA-372-001 (pacjenci otrzymywali dawki 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg, 1200 mg lub 1600 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała) i STARTRK-1 (pacjenci otrzymywali dawki 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg lub 800 mg). Powyższe **odstąpienie od kryteriów selekcji do przeglądu systematycznego nie zostało przez wnioskodawcę uzasadnione.**

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność ENT z KRYZ, jak również jakichkolwiek badań ENT z grupą kontrolną. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania pierwotne:

- trzy prospektywne badania jednoramienne I/II fazy dla ENT: ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2;
- jedno prospektywne badanie jednoramienne I fazy dla KRYZ: PROFILE 1001.

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównań pośrednich ENT vs KRYZ opierające się m.in. na wynikach w/w badań, pochodzące z następujących źródeł:

- niepublikowane opracowanie Wnioskodawcy Roche 2020, w ramach którego przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MAIC<sup>4</sup>, opartą na zbiorczych wynikach badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 dla ENT oraz badania PROFILE 1001 dla KRYZ;
- abstrakt konferencyjny Doebele 2019 oraz raport EMA 2020, gdzie przedstawiono wyniki porównania pośredniego opartego na zbiorczej analizie badań ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2 dla ENT względem pacjentów stosujących KRYZ w ramach retrospektywnego badania kohortowego (dane pochodzące z elektronicznych kart zdrowia z amerykańskiej bazy danych Flatiron Health).

Ponadto, do analizy włączono jedno opracowanie wtórne w postaci publikacji pełnotekstowej Chu 2020, w której przeprowadzono przegląd systematyczny oraz dokonano porównania pośredniego metodą MAIC entrektytibu (na podstawie badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2) m.in. z kryzotynibem (na podstawie badania PROFILE 1001).

<sup>4</sup> ang. matching-adjusted indirect comparison; metoda porównania wyników badań jednoramiennych z uwzględnieniem korekty o różnice w charakterystyce populacji (dopasowanie populacji).

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>STARTRK-1 / GO40784 / RXDX-101-01</b> (Drilon 2020)</p> <p><u>Clinicaltrials</u><sup>5</sup>: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02097810">NCT02097810</a> <u>EudraCT</u><sup>6</sup>: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001326-15">2014-001326-15</a></p> <p><u>Źródło finansowania</u>: Ignyta/F Hoffmann-La Roche</p>	<p>Jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe<sup>a</sup>, otwarte badanie eksperymentalne I fazy (zakończzone)</p> <p><u>Okres włączania pacjentów do badania</u>: 07.08.2014 r. – 10.05.2018 r.</p> <p><u>Interwencja</u>: - ENT: p.o., codziennie, w 4-tygodniowych cyklach (28 dni) w dawkach: 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg lub 800 mg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>miejscowo zaawansowane lub przerzutowe guzy lite (w tym NDRP) potwierdzone histologicznie lub cytologicznie, ze zmianami w genie NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 lub ALK;</li> <li>stan sprawności wg skali ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>obecność zmian mierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;</li> <li>oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące;</li> <li>dozwolona wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, w tym: kryzotylib, cerytyn b oraz leki badane; dozwolona wcześniejsza radioterapia;</li> <li>dozwolone jest włączenie chorych z kontrolowanymi, bezobjawowymi, przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN);</li> <li>ustąpienia wszystkich efektów toksycznych uprzednio stosowanej terapii (z wykluczeniem łysienia) o stopniu nasilenia <math>\leq 1</math> wg kryterium NCI CTCAE.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze stosowanie entrektytibu;</li> <li>udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia;</li> <li>inny nowotwór wymagający leczenia w historii choroby w ciągu ostatnich 3 lat;</li> <li>niepełna rekonwalescencja po jakiegokolwiek operacji;</li> <li>neuropatia obwodowa <math>\geq 2</math> stopnia;</li> <li>raportowane w ciągu ostatnich 6 mies.: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych / obwodowych, objawowa zastoinowa niewydolność serca, incydent naczyniowo-mózgowy lub przemijający atak niedokrwienny, bradykardia objawowa, wymagane przyjmowanie leków przeciwarrytmicznych;</li> <li>wydłużenie odcinka QT w historii choroby lub ryzyko wystąpienia zaburzeń typu <i>torsade de pointes</i>;</li> <li>aktywne zakażenia, przewlekłe lub ostre stany chorobowe mogące mieć wpływ na ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej technologii.</li> </ul> <p><u>Liczebność grupy badanej</u>:</p>	<p><u>Pierwszorzędowe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>toksyczność limitująca dawkę (DLT, ang. dose-limiting toxicities),</li> <li>maksymalna tolerowana dawka (MTD, ang. maximum tolerated dose),</li> <li>biologicznie efektywna i rekomendowana dawka do fazy II (RP2D, ang. biologically effective and recommended Phase 2 dose),</li> <li>wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. objective response rate), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR, ang. complete response) lub częściową (PR, ang. partial response) wg RECIST v1.1.</li> </ul> <p><u>Pozostałe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival),</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression-free survival),</li> <li>wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. disease control rate), zdefiniowany jako proporcja pacjentów z potwierdzoną CR, PR lub stabilną chorobą (SD, ang. stable disease), wg RECIST v1.1.</li> <li>czas trwania odpowiedzi (DoR, ang. duration of response),</li> <li>obiektywna odpowiedź guza (OTR, ang. objective tumor response) wg RECIST v1.1,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

<sup>5</sup> <https://clinicaltrials.gov/><sup>6</sup> <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		N = 76	
<p><b>STARTRK-2 / GO40782 / RXDX-101-02</b> (Drilon 2020)</p> <p><u>Clinicaltrials:</u> <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02568267">NCT02568267</a> <u>EudraCT:</u> <a href="https://eudract.eu/number/2015-003385-84">2015-003385-84</a></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ignyta/F Hoffmann-La Roche</p>	<p>Jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe<sup>b</sup>, otwarte badanie eksperymentalne II fazy (trwające)</p> <p><u>Okres włączenia pacjentów do badania:</u> 19.11.2015 r. – obecnie (na dzień 15.04.2021 r. wg. Clinicaltrials.gov: NCT02568267)</p> <p><u>Interwencja:</u> - ENT: p.o., codziennie, w 4-tygodniowych cyklach (28 dni) w dawce 600 mg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowo zaawansowane lub przerzutowe guzy lite (w tym NDRP) potwierdzone histologicznie lub cytologicznie, z rearanżacją w genie NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 lub ALK;</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• obecność zmian mierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;</li> <li>• dozwolone jest włączenie chorych z kontrolowanymi, bezobjawowymi, przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN);</li> <li>• dozwolona wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (z wyjątkiem inhibitorów Trk, ROS1, ALK); wcześniejsze leczenie kryzotynibem jest dozwolone u chorych z NDRP z rearanżacją ALK lub ROS1, u których wystąpiła jedynie progresja choroby w obrębie OUN;</li> <li>• stan sprawności wg skali ECOG <math>\leq 2</math> i minimalna oczekiwana długość życia <math>\geq 4</math> tygodnie.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia;</li> <li>• wcześniejsze stosowanie zatwierdzonych lub badanych inhibitorów TRK, ROS1 lub ALK (wcześniejsze leczenie kryzotynibem jest dozwolone wyłącznie u chorych na NDRP z rearanżacją genu ALK lub ROS1 z progresją choroby w obrębie OUN);</li> <li>• inne nowotwory w historii choroby, które mogłyby wpłynąć na ocenę bezpieczeństwa i skuteczności badanej terapii;</li> <li>• niepełna rekonwalescencja po jakiegokolwiek operacji;</li> <li>• raportowane w ciągu ostatnich 3 mies.: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych / obwodowych, objawowa zastoinowa niewydolność serca, incydent naczyniowo-mózgowy lub przemijający atak niedokrwienny, udar, bradykardia objawowa, niekontrolowane arytmie wymagające leczenia;</li> <li>• wydłużenie odcinka QT w historii choroby lub ryzyko wystąpienia zaburzeń typu <i>torsade de pointes</i>;</li> <li>• obwodowa neuropatia czuciowa <math>\geq 2</math> stopnia;</li> <li>• aktywne zakażenia, przewlekłe lub ostre stany chorobowe mogące mieć wpływ na ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej technologii.</li> </ul> <p><u>Liczebność grupy badanej:</u> N = 206</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR, oceniany przez niezależną, zaślepioną komisję (BICR, ang. Blinded Independent Central Review).</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS,</li> <li>• PFS,</li> <li>• DoR oceniony przez BICR;</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, ang. time to response oceniony przez BICR);</li> <li>• wskaźnik korzyści klinicznej (CBR, ang. clinical benefit rate) oceniony przez BICR;</li> <li>• OUN-PFS (ang. central nervous system progression-free survival) wg RECIST v1.1, ocenione przez BICR;</li> <li>• profil bezpieczeństwa,</li> <li>• jakość życia (oceniana przy pomocy zwalidowanych narzędzi EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13, QLQ-CR29, EQ-5D).</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>ALKA-372-001</b> / GO40783 (Drilon 2020)</p> <p><u>Clinicaltrials</u>: bd <u>EudraCT</u>: 2012-000148-88</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: Ignyta/F Hoffmann-La Roche</p>	<p>Jednoramienne, wieloośrodkowe<sup>2</sup>, otwarte badanie eksperymentalne I fazy (zakończony)</p> <p><u>Okres włączenia pacjentów do badania</u>: 26.10.2012 r. – 27.03.2018 r.</p> <p><u>Interwencja</u>: - ENT: p.o., codziennie, w 4-tygodniowych cyklach (28 dni) w dawkach 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg, 1200 mg lub 1600 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaawansowane lub przerzutowe guzy lite (w tym NDRP) potwierdzone histologicznie lub cytologicznie, z rearanżacją w genie TrkA, TrkB, TrkC, ROS1 lub ALK, i brak dostępnej alternatywnej, skutecznej, standardowej terapii;</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• dostępność tkanki guza do analizy;</li> <li>• dozwolona wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (z wyjątkiem inhibitorów Trk, ROS1, ALK);</li> <li>• dozwolone jest włączenie chorych z kontrolowanymi, bezobjawowymi, przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN);</li> <li>• stan sprawności wg skali ECOG <math>\leq 2</math> i oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia;</li> <li>• inne nowotwory w historii choroby, które mogłyby wpłynąć na ocenę bezpieczeństwa i skuteczności badanej terapii;</li> <li>• duże operacje chirurgiczne (inne niż diagnostyczne) w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania;</li> <li>• raportowane w ciągu ostatnich 6 mies.: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych / obwodowych, objawowa zastoinowa niewydolność serca, incydent naczyniowo-mózgowy lub przemijający atak niedokrwienny, zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich;</li> <li>• wydłużenie odcinka QT w historii choroby lub ryzyko wystąpienia zaburzeń typu <i>torsade de pointes</i>;</li> <li>• aktywne zakażenia, przewlekłe lub ostre stany chorobowe mogące mieć wpływ na ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej technologii.</li> </ul> <p><u>Liczebność grupy badanej</u>: N = 57</p>	<p><u>Pierwszorzędowe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLT w pierwszym cyklu,</li> <li>• MTD w pierwszym cyklu,</li> </ul> <p><u>Pozostałe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• profil bezpieczeństwa;</li> <li>• OTR wg RECIST 1.1.</li> </ul>
<p><b>Analiza zbiorcza badań STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001</b> (Dziadziuszko 2021, Drilon 2020, Roche 2020, Roche 2020a)</p>	<p>Retrospektywna analiza zbiorcza wyników badań jednoramiennych</p> <p><u>Data odcięcia</u>: Drilon 2020: 31.05.2018 r. Dziadziuszko 2021: 31.10.2018 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia do analizy skuteczności</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP z fuzją genu ROS1;</li> <li>• choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;</li> <li>• stan sprawności wg skali ECOG 0-2;</li> <li>• otrzymanie co najmniej 1 dawki entrektynibu (600 mg);</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR oceniony przez BICR,</li> <li>• DoR oceniony przez BICR.</li> </ul> <p><u>Pozostałe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS ocenione przez BICR,</li> <li>• PFS ocenione przez BICR,</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Ignyta/F Hoffmann-La Roche</p>	<p>Roche 2020: 01.05.2019 r.</p> <p><u>Okres obserwacji, mediana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Działadziuszko 2021: 15,8 mies. [95%CI: 10,4; 22,9]</li> <li>• Roche 2020: [redacted]</li> </ul> <p>Drilon 2020: 15,5 mies. [IQR: 13,4; 20,2] – analiza wykorzystana do przeprowadzenia porównania z danymi z retrospektywnego badania kohortowego (elektroniczne karty chorych z bazy US Flatiron Health).</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>- ENT: p.o., codziennie, w dawce <math>\geq 600</math> mg/dzień.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 6-miesięczny (Działadziuszko 2021, Roche 2020) lub 12-miesięczny (Drilon 2020) okres obserwacji;</li> </ul> <p><u>Do analizy bezpieczeństwa włączono szerszą grupę pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• część pacjentów wcześniej otrzymywała terapię TKI, część pacjentów otrzymała inh bitor ROS1;</li> <li>• włączono pacjentów ze statusem sprawności wg ECOG <math>\geq 2</math>;</li> <li>• u jednego pacjenta raportowano niekwalifikowalność biomarkera ROS1 (ang. ROS1 biomarker ineligibility).</li> </ul> <p><u>Liczebność grupy badanej:</u></p> <p><u>Działadziuszko 2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>analiza skuteczności:</u> N = 161 (ALKA-372-001 N = 9; STARTRK-1 N = 7; STARTRK-2 N = 145), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej jedną linię leczenia w kierunku choroby przerzutowej uprzednio otrzymało 62,7% pacjentów, z czego 14 pacjentów (8,7%) otrzymało terapię celowaną, w tym TKI;</li> <li>- pacjenci z zajęciem OUN w baseline: N = 56 (34,8%); pacjenci bez zajęcia OUN w baseline: N = 105 (65,2%)</li> </ul> </li> <li>• <u>analiza bezpieczeństwa:</u> N = 210</li> </ul> <p><u>Roche 2020:</u></p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p><u>Drilon 2020 (pacjenci nie otrzymywali uprzednio terapii TKI ROS1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>analiza skuteczności:</u> N = 53 (ALKA-372-001 N = 9; STARTRK-1 N = 7; STARTRK-2 N = 37), z czego: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci nie otrzymywali uprzednio terapii TKI ROS1;</li> <li>- pacjenci z zajęciem OUN w baseline: N = 23 (43%); pacjenci bez zajęcia OUN w baseline: N = 30 (57%)</li> </ul> </li> <li>• <u>analiza bezpieczeństwa:</u> N = 134</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Odpowiedzi <math>\geq 50\%</math> uznawano za klinicznie istotne.</p>
<p><b>PROFILE 1001</b> (Shaw 2019, Shaw 2014) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.</p>	<p>Jednoramienne, wielośrodkowe<sup>d</sup>, otwarte badanie eksperymentalne I fazy</p> <p><u>Data odcięcia:</u> 30.06.2018 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP potwierdzony histologicznie, z rearanżacją w genie ROS1;</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.0;</li> <li>• prawidłowe funkcjonowanie narządów;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR,</li> <li>• obiektywna odpowiedź guza (ang. objective tumor response) wg RECIST 1.1.;</li> <li>• najlepsza całkowita odpowiedź (BoR, ang. best overall response) wg kryteriów RECIST 1.0 lub 1.1.;</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Okres obserwacji, mediana:</u> 62,6 mies.</p> <p><u>Interwencja:</u> - KRYZ: p.o., codziennie w 28-dniowych cyklach w dawce 500 mg (2 razy dziennie po 250 mg)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan sprawności wg skali ECOG 0-2.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia lub aktywne inne leczenie;</li> <li>• wcześniejsza terapia skierowana przeciwko c-Met lub HGF;</li> <li>• w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania: duże operacje chirurgiczne, radioterapia, systemowe leczenie przeciwnowotworowe;</li> <li>• przerzuty do mózgu, ucisk na rdzeń kręgowy, istotne choroby opon mózgowo-rdzeniowych;</li> <li>• raportowane w ciągu ostatnich 12 mies.: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych / obwodowych, zastoinowa niewydolność serca, incydent naczyniowo-mózgowy, przemijający atak niedokrwienny; w ciągu ostatnich 6 mies.: zatorowość płucna;</li> <li>• trwające zaburzenia rytmu serca o stopniu <math>\geq 2</math> wg NCI CTCAE, migotanie przedsionków dowolnego stopnia lub odstęp QTc &gt; 470 msec.;</li> <li>• nadciśnienie, którego nie można obniżyć lekami (&gt;150/100 mmHg pomimo optymalnego leczenia);</li> <li>• aktywne zakażenia, przewlekłe lub ostre stany chorobowe mogące mieć wpływ na ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej technologii.</li> </ul> <p><u>Liczebność grupy badanej:</u> N = 53</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DLT w pierwszym cyklu,</li> <li>• MTD w pierwszym cyklu.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS,</li> <li>• prawdopodobieństwo przeżycia w 6, 12, 24, 36 i 48 mies.,</li> <li>• PFS,</li> <li>• DoR,</li> <li>• czas do pierwszej odpowiedzi,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Porównanie wyników zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2 dla ENT względem wyników retrospektywnego badania kohortowego (dane pochodzące z elektronicznych kart zdrowia z amerykańskiej bazy danych Flatiron Health) dla KRYZ (EMA 2020, abstrakt konferencyjny Doebele 2019)</b></p>	<p>Porównanie pośrednie wyników zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2 względem wyników retrospektywnego badania kohortowego</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych</p> <p><u>Interwencje:</u> - ENT: jak dla analizy zbiorczej badań</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>ENT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP z rearanżacją w ROS1;</li> <li>• stan sprawności wg skali ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>• dozwolona wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa np. chemioterapia;</li> <li>• brak poprzedniej terapii TKI ROS1.</li> </ul> <p>KRYZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP z rearanżacją w ROS1;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do przerwania leczenia (TTD, ang. time to treatment discontinuation)</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS,</li> <li>• PFS.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche</p>	<p>- KRYZ (brak informacji o dawkowaniu, wnioskodawca założył, że dawkowanie było zgodne z ChPL).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan sprawności wg skali ECOG <math>\leq 2</math> (włączano również chorych z brakiem wyników w skali ECOG);</li> <li>• dozwolona wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa np. chemioterapia; chorych z przerwą pomiędzy czasem diagnozy zaawansowanej a pierwszą dawką KRYZ, dla których nie dysponowano informacją o wcześniejszym leczeniu wykluczano z badania.</li> </ul> <p><u>Liczebność grupy badanej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ENT N = 53</li> <li>• KRYZ N = 54</li> </ul>	

<sup>a</sup> – 11 ośrodków z 3 krajów (Republika Korei, Hiszpania, Stany Zjednoczone); <sup>b</sup> – 150 ośrodków z 15 krajów (Australia, Belgia, Francja, Niemcy, Hong Kong, Włochy, Japonia, Republika Korei, Holandia, Polska, Singapur, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone); <sup>c</sup> – 2 ośrodki z Włoch; <sup>d</sup> – Australia, Republika Korei, Stany Zjednoczone.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.6.2. i załączniku 7.4. AKL wnioskodawcy oraz publikacjach źródłowych (patrz. rozdz. 4.3.1. niniejszej AWA).



#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy


Jakość badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 oraz PROFILE 1001 oceniono zgodnie z wytycznymi Agencji – wykorzystując skalę NICE. Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 uzyskały 7/8 pkt (brak informacji o kolejnym włączaniu pacjentów do badań), natomiast badanie PROFILE-1001 uzyskało 6/8 pkt (brak informacji o kolejnym włączaniu pacjentów do badania, brak wyników w podziale na grupy), zarówno w ocenie wnioskodawcy jak i analityków Agencji.

Ocena analizy zbiorczej badań jednoramiennych ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 oraz retrospektywnego badania kohortowego (dane pochodzące z elektronicznych kart zdrowia z amerykańskiej bazy danych Flatiron Health) dla KRYZ (abstrakt Doebele 2019, EMA 2020) była w znacznym stopniu utrudniona z uwagi na brak wystarczających danych (które pochodziły m.in. z abstraktu konferencyjnego). Analizy te miały charakter retrospektywny, co obniża ich wiarygodność.

Przegląd systematyczny Chu 2020 został przez wnioskodawcę oceniony wg skali AMSTAR 2 jako przegląd bardzo niskiej jakości<sup>7</sup>. Analitycy Agencji wykonali weryfikacyjną ocenę przeglądu Chu 2020 z wykorzystaniem narzędzia AMSTAR 2, w wyniku której uzyskano wynik odpowiadający umiarkowanej jakości<sup>8</sup>. W związku z tym, że wnioskodawca nie przedstawił szczegółowych odpowiedzi na poszczególne pytania z w/w narzędzia (rozdz. 7.4. AKL wnioskodawcy), nie było możliwe wskazanie rozbieżności pomiędzy przeprowadzonymi ocenami.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „analizowane badania zostały zaprojektowane jako otwarte, co wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego; (...)
- 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; (...)
- „pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach dla ENT był ORR a nie OS lub PFS” **Komentarz analityka Agencji:** *ORR nie był pierwszorzędownym punktem końcowym we wszystkich badaniach: w badaniu ALKA-372-001 były to DLT i MTD, a nie ORR, OS czy PFS (patrz. rozdz. 4.1.3.1. niniejszej AWA);*

-  **Komentarz analityka Agencji:** *w protokole badania PROFILE 1001 podano informację, że przerzuty do mózgu stanowią kryterium wyłączenia z badania.*

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Jednoramienny charakter włączonych badań i brak porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej z komparatorem;
- mała liczebność prób w poszczególnych badaniach;
- Krótki okres obserwacji, brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego;
- Badanie STARTRK-2 jest badaniem niezakończonym. Wyniki z analiz okresowych należy traktować ze szczególną ostrożnością, gdyż mogą one nie odzwierciedlać wyników końcowych badania. Dostępne dane dla OS są niedojrzałe (nie osiągnięto mediany);
- **Analiza zbiorcza badań ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2 obarczona jest ograniczeniami, wynikającymi m.in. z różnic w metodologii badań (badania I oraz II fazy, dawkowanie) czy definicjach punktów końcowych; dokonanie analizy zbiorczej bez oceny heterogeniczności badań może wiązać się z błędami mającymi wpływ na wyniki.** Należy mieć na uwadze, że przeprowadzona analiza zbiorcza ma charakter retrospektywny;

<sup>7</sup> krytycznie niska jakość (bardzo niska jakość) – przegląd charakteryzuje się więcej niż jedną wadą krytyczną; nie należy opierać wnioskowania na przeglądach krytycznie niskiej jakości; nie zapewniają one kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

<sup>8</sup> umiarkowana jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jednym ograniczeniem, ale nie są to wady krytyczne. Przegląd umiarkowanej jakości umożliwia wnioskowanie i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

- Wykorzystanie danych z badań I fazy w celu określenia skuteczności wnioskowanej technologii obarczone jest ograniczeniami, gdyż badania te zostały zaprojektowane głównie w celu określenia bezpieczeństwa w/w technologii. W badaniu ALKA-372-001 punkty dot. skuteczności zostały uwzględnione, ale nie stanowiły pierwszorzędowych punktów końcowych;
- W zakresie oceny bezpieczeństwa, z uwagi na nieporównawczy charakter badań, utrudnione jest jednoznaczne ustalenie, czy raportowane u pacjentów objawy związane są z chorobą pierwotną, czy ze zdarzeniami niepożądanymi entrektyribu;
- W analizie zbiorczej uwzględniającej 161 pacjentów z badań jednoramiennych dla ENT (Dziadziuszko 2021) uwzględniano wyłącznie pacjentów z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 6 mies., natomiast nie wyjaśniono powodu przyjęcia takiego kryterium włączenia do w/w analizy.
- Na podstawie informacji z analizy zbiorczej uwzględniającej 161 pacjentów z badań ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2 nie jest możliwe ustalenie odsetka pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali leczenie inhibitorami ROS-1 (w tym kryzotyribem). Natomiast należy mieć na uwadze, że jednym z kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego jest brak wcześniejszego leczenia inhibitorami ROS-1.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „brak badań klinicznych z grupą kontrolną dla entrektyribu – w analizie wykorzystano dowody z eksperymentalnych badań jednoramiennych; (...)”
- „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 entrektyribu 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.” **Komentarz analityka Agencji: w związku z brakiem szczegółowego opisu sposobu opracowania analizy zbiorczej badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie, że przeprowadzona analiza MAIC umożliwiła zniesienie heterogeniczności badań.** „  
[redacted]  
[redacted];
- analizę skuteczności ENT względem KRYZ przeprowadzono również na wyników porównania pośredniego kohorty chorych stosujących kryzotyrib 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 kryzotyribu 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; (...)” **Komentarz analityka Agencji: w związku ze wspomnianym wyżej brakiem informacji, nie jest możliwe ustalenie, czy populacja uwzględniona w w/w porównaniu jest zgodna z populacją i interwencją określoną we wnioskowanym programie lekowym.**

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca nie przedstawił publikacji wyłączonych z przeglądu w podziale na: (1) wykluczane na etapie przeglądu systematycznego oraz (2) wykluczane na etapie porównania pośredniego. Podziału na te dwa etapy nie uwzględniono również w przygotowywaniu listy wykluczonych doniesień naukowych oraz w ramach PRISMA.
- Jak wskazano w ograniczeniach przedstawionych w rozdz. 4.1.3.2. **analiza zbiorcza badań ALKA 372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 obarczona jest ograniczeniami, wynikającymi m.in. z różnic w metodologii badań (badania I/II fazy, dawkowanie) czy definicji punktów końcowych. Dokonanie analizy zbiorczej bez oceny heterogeniczności badań może wiązać się z błędami mającymi wpływ na wyniki.** Wnioskodawca nie przedstawił porównania i oceny zbieżności poszczególnych parametrów w/w badań oraz szczegółowego sposobu dostosowywania tych parametrów o możliwe czynniki zakłócające.

W AKL wskazano, iż „

„ Należy jednak zaznaczyć, że

- W analizie zbiorczej badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (wykorzystanej w porównaniu pośrednim na podstawie nieopublikowanych materiałów wnioskodawcy, Roche 2020) **jedynie 34,8% pacjentów było w stadium choroby IIIB (1,9%) lub IV (32,9%); nie przedstawiono szczegółowych informacji o stopniu zaawansowania choroby pozostałych pacjentów włączonych do w/w analizy.** Przedstawione przez wnioskodawcę dane są niewystarczające, aby dokonać porównania populacji z badań z populacją wnioskowaną;
- W związku z tym, że wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie oparte w głównej mierze na analizie zbiorczej badań, weryfikacja poszczególnych wyników analizowanych punktów końcowych była w znacznym stopniu utrudniona – wnioskodawca nie przedstawił wyników jednostkowych (np. dla poszczególnych badań włączonych do analizy zbiorczej);

- Uzasadnienie dla wykonania analizy skuteczności , w świetle zapisów wnioskowanego programu lekowego uznano za niewystarczające. Wnioskowany program lekowy . Wątpliwości budzi uwzględnienie tego parametru w przeprowadzonym porównaniu pośrednim, i tak już obarczonym ograniczeniami.

Dodatkowo, w trakcie niniejszej weryfikacji analizowano również raporty innych europejskich agencji HTA (CADTH 2021, AR EMA 2020, NICE ERG 2019, SMC 2020, GBA 2021, PBAC 2020) i jedynie w raporcie CADTH 2021 dokonano

Wartości te nieznacznie różnią się od wartości wskazywanych w publikacjach źródłowych badań dla entrektyntibu (na podstawie Drilon 2020 i Dziadziuszko 2021). W materiałach wnioskodawcy nie wyjaśniono powodu tych rozbieżności;

- Wnioskodawca nie podał uzasadnienia Należy mieć na uwadze, że w publikacji tej przedstawiono wyniki badania II fazy (dla kryzotyntibu w NDRP z mutacją ROS1), w którym udział wzięli wyłącznie pacjenci z Azji Wschodniej (co może nie odpowiadać polskiej populacji).
- Przy interpretacji wyników

[redacted], ani w raportach innych agencji HTA.

- Należy mieć na uwadze, że przedmiotowy wniosek został złożony 01.10.2020 r., natomiast do tego czasu nadal nie są dostępne dane z trwającego badania STARTRK-2 z okresu dłuższego niż październik 2019 r.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyłącznie wyniki porównania pośredniego ENT z KRYZ oraz zestawienie wyników bezpieczeństwa dla ENT i KRYZ. Szczegółowa ocena skuteczności ENT na podstawie badań jednoramiennych została przedstawiona w rozdz. 3.9. AKL wnioskodawcy.

[redacted]

W AKL wnioskodawcy nie wskazano, [redacted]. Przedstawienie wyników analizy [redacted] nie znajduje odzwierciedlenia w zapisach wnioskowanego programu lekowego i powodowało przyjęcie założeń przez wnioskodawcę (brak informacji w badaniu PROFILE 1001 dla KRYZ), co wpływa na wiarygodność przedstawionego porównania.

[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]	[redacted]			[redacted]

I	I		I			I
	I					
I	I		I			I
	I					

[Redacted text block]

I	I		I	
	I	I	I	I
I				
I	I	I	I	I
I	I		I	I
I	I		I	I
I				
I	I	I	I	I
	I			
I	I	I	I	I
	I			
I	I	I	I	I
	I			
I				
I	I	I	I	I
I	I		I	I
I	I		I	I

[Redacted text block]

Wykresy Kaplana-Meiera dotyczące PFS i OS z poszczególnych badań dla ENT i KRYZ przedstawiono w załączniku do niniejszej AWA (rozdz. 15.1.).

**Porównanie pośrednie na podstawie materiałów EMA 2020 i abstraktu konferencyjnego Doebele 2019 – analiza zbiorczej badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (ENT) vs kohorta chorych stosująca KRYZ w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (baza danych US Flatiron Health)**

W analizie wnioskodawcy niniejsze porównanie zostało opisane jako uzupełnienie do porównania pośredniego wykonanego przez wnioskodawcę (patrz. powyżej, Roche 2020).

Mediana czasu obserwacji dla danych dot. ENT wynosi 15,5 mies., natomiast dla KRYZ – brak danych.

**Tabela 19. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do przerwania leczenia – zmienne ciągłe [EMA 2020, abstr. konf. Doebele 2019]**

Punkt końcowy	ENT (zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2)		KRYZ (baza danych US Flatiron Health)		ENT vs KRYZ
	mediana mies. [95% CI]	N	mediana mies. [95% CI]	N	HR [95% CI]
OS	NO	53	18,49 [15,1; 19,93]	54	NE
PFS	19,0 [12,2; NO]		8,82 [8,22; 9,9]		<b>0,439 [0,26; 0,742]</b>
TTD	14,61 [8,29; 23,75]		8,82 [8,22; 9,9]		0,637 [0,4; 1,015]

NO – nie osiągnięto; NE – nie możliwe do oszacowania.

Różnice istotne statystycznie na korzyść ENT w porównaniu z KRYZ wykazano jedynie w ocenie PFS.

Mediana OS w gr. ENT nie została osiągnięta, a w gr. KRYZ wyniosła 18,49 mies. Mediana PFS w gr. ENT wyniosła 19 mies., a w gr. KRYZ 8,82 mies. Mediana TTD w gr. ENT wyniosła 14,61 mies., a w gr. KRYZ – 8,82 mies.

**Tabela 20. Wyniki dotyczące częstości zgonów, progresji choroby oraz przerwania leczenia – zmienne dichotomiczne [EMA 2020, abstr. konf. Doebele 2019]**

Punkt końcowy	ENT (zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2)	KRYZ (baza danych US Flatiron Health)	ENT vs KRYZ	
			OR [95% CI]	RD [95% CI]
n/N (%)				
OS	9/53 (17,0)	34/54 (63,0)	<b>0,12 [0,05; 0,30]</b>	<b>-0,46 [-0,62; -0,30]</b>
PFS	25/53 (47,2)	42/54 (77,8)	<b>0,26 [0,11; 0,59]</b>	<b>-0,31 [-0,48; -0,13]</b>
TTD	36/53 (67,9)	42/54 (77,8)	0,61 [0,26; 1,43]	-0,10 [-0,27; 0,07]

Różnice istotne statystycznie na korzyść ENT w porównaniu do KRYZ raportowano w ocenie częstości występowania zgonów i progresji choroby.

W gr. ENT zgony raportowano u 17% pacjentów, a w gr. KRYZ – u 63%. W gr. ENT progresję choroby raportowano u 47,2% pacjentów, a w gr. KRYZ – u 77,8%. W gr. ENT przerwanie leczenia raportowano u 67,9% pacjentów, a w gr. KRYZ – u 77,8%.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa


### **ZESTAWIENIE wyników dot. bezpieczeństwa z poszczególnych badań dla ENT i KRYZ**

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa ENT przedstawiono dla najliczniejszej grupy chorych (N = 210) ze zintegrowanej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2, tj. na podstawie publikacji Dziadziuszko 2021, dla której mediana okresu obserwacji wyniosła 7,4 mies. (zakres: 3,6; 14,1)<sup>9</sup>. Dane ze zintegrowanej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 dla grupy liczącej 134 pacjentów (Drilon 2020) i mediany obserwacji 8,3 mies. (zakres: 4,6; 14,6)<sup>10</sup>, szczegółowo opisano w rozdz. 3.12. AKL wnioskodawcy.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa KRYZ przedstawiono na podstawie badania PROFILE 1001 (Shaw 2019), w którym mediana okresu obserwacji wyniosła 62,6 mies.

**Tabela 22. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa – zestawienie wybranych wyników ze zintegrowanej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 dla ENT oraz badania PROFILE 1001 dla KRYZ**

Punkt końcowy		ENT N = 210 (zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2)	KRYZ N = 53 (badanie PROFILE 1001)
		n (%)	
Zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem		208 (99)	53 (100)
ZN związane z leczeniem	jakiegokolwiek stopnia	196 (93,3)	53 (100)
	stopnia 3.	bd	19 (36)
	stopnia 4.	7 (3,3)	0
	stopnia 5.	0	0
Ciężkie ZN związane z leczeniem		23 (11)	bd
Przerwanie leczenia z powodu ZN		16 (7,6)	bd
ZN związane z leczeniem prowadzące do redukcji dawki		61 (29)	bd
ZN związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia		9 (4,3)	0
Najczęstsze ciężkie ZN	gorączka	3 (1,4)	bd
	zaburzenia poznawcze	2 (1)	bd
	wymioty	2 (1)	bd

bd – brak szczegółowych danych;

W badaniach dla ENT zdarzenia niepożądane raportowano u 99% pacjentów, w tym 93% było związane z leczeniem. Nie raportowano ZN stopnia 5., ale u 3% pacjentów wystąpiły ZN stopnia 4. U 11% pacjentów

<sup>9</sup> data odcięcia: 31.10.2018 r.

<sup>10</sup> data odcięcia: 31.05.2018 r.



raportowano ciężkie ZN związane z leczeniem. Do najczęściej raportowanych ciężkich ZN należały gorączka, zaburzenia poznawcze i wymioty.

W badaniu dla KRYZ u wszystkich pacjentów raportowano ZN, które były związane z leczeniem. W badaniu nie raportowano ZN związanych z leczeniem 4-5. stopnia.

Do najczęstszych ZN stopnia 4. należały:

- w analizie zbiorczej pacjentów otrzymujących ENT:
  - hiperurykemia (n = 2, 1%),
  - hipertriglicydemia, limbiczne zapalenie mózgu, wzrost poziomu frakcji sercowej kinazy kreatynowej, zaburzenia anorektalne, zapalenie mięśnia sercowego (każde u 1 pacjenta, 0,5%),
- wśród pacjentów otrzymujących KRYZ nie raportowano ZN stopnia 4.

Do najczęstszych ZN stopnia 3. należały:

- w analizie zbiorczej pacjentów otrzymujących ENT:
  - wzrost masy ciała (n = 17, 8,1%),
  - wzrost poziomu AlAT (n = 7, 3,3%),
  - biegunka (n = 6, 2,9%);
- wśród pacjentów otrzymujących KRYZ:
  - hipofosfatemia (n = 8, 15%),
  - neutropenia (n = 5, 9%),
  - wymioty, wzrost poziomu transaminaz (każde u 2 pacjentów, 4%).

Do najczęstszych ZN stopnia 1-2. należały:

- w analizie zbiorczej pacjentów otrzymujących ENT:
  - zaburzenia smakowe (n = 90, 42,9%)
  - zawroty głowy (n = 72, 34,3%)
  - zaparcia (n = 66, 31,4%);
- wśród pacjentów otrzymujących KRYZ:
  - zaburzenia wzroku (n = 46, 87%),
  - nudności (n = 26, 49%),
  - obrzęk (n = 25, 47%), biegunka (n = 24, 45%).

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

**Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Rozlytrek** (ostatnia aktualizacja: 27.10.2020 r.)

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Rozlytrek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (niezależnie od stopnia nasilenia) były: uczucie zmęczenia (45%), zaparcia (43%), zaburzenia smaku (42%), zawroty głowy (40%), obrzęk (37%), biegunka (34%), nudności (32%), upośledzenie czucia (29%), niedokrwistość (28%), duszność (27%), zwiększenie masy ciała (26%), podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (25%), ból (24%), zaburzenia poznawcze (24%), wymioty (23%), kaszel (21%), gorączka (20%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w stopniu  $\geq 3$  były: niedokrwistość (10%), zakażenia płuc (6%), zwiększenie masy ciała (7%), duszność (6%) oraz uczuci zmęczenia.

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi 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% pacjentów.



### **Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL / EMA / FDA**

Dodatkowo w dniu 22.03.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rozlytrek na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA). W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie zidentyfikowali komunikatów bezpieczeństwa.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono dodatkową ocenę bezpieczeństwa na podstawie ChPL Rozlytrek, ulotki wydanej przez FDA [FDA Rozlytrek 2019], zgłoszeń z bazy WHO UMC oraz dokumentów EMA (patrz. rozdz. 3.2. AKL wnioskodawcy).

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w dokumencie FDA oraz w bazie WHO był zbieżny z danymi wskazanymi w ChPL Rozlytrek (patrz. wyżej).

W planie zarządzania ryzykiem [EMA RMP 2020] wśród ważnych zagrożeń wskazano m.in. zaburzenia serca (zastoinową niewydolność serca oraz wydłużenie odstępu QT), natomiast w ramach potencjalnych zagrożeń odnotowano ciężkie reakcje neurologiczne oraz zaburzenia neurorozwojowe u dzieci. Podkreślono również brak informacji dotyczących stosowania entrektytibu u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby oraz brak wyników bezpieczeństwa związanych z długotrwałym stosowaniem leku.

### **4.3. Komentarz Agencji**

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących entrektytib z jakąkolwiek technologią opcjonalną, w niniejszej analizie przedstawiano wyniki porównania pośredniego metodą MAIC przygotowaną przez wnioskodawcę.

Najpoważniejszym ograniczeniem niniejszej analizy jest ryzyko niezidentyfikowania, a tym samym nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających wyniki badań włączonych do analizy MAIC (lub brak możliwości uwzględnienia znanych czynników), co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego.

Wnioskując na podstawie wyników przedstawionej analizy klinicznej należy mieć na uwadze takie ograniczenia jak: brak porównania bezpośredniego, kumulację niejednorodnych badań jednoramiennych dla ENT, [redacted], czy brak wystarczających danych dla KRYZ, co wiązało się z przyjęciem założeń, np. odnośnie odsetka pacjentów z przerzutami do OUN w wykonanym porównaniu pośrednim.

Ponadto badania uwzględnione w porównaniu pośrednim nie były w pełni zgodne z zapisami ocenianego programu lekowego, np. pod względem populacji (w analizie zbiorczej badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 jedynie 34,8% pacjentów było w stadium choroby IIIB-IV; nie przedstawiono szczegółowych informacji o stopniu zaawansowania choroby pozostałych pacjentów; populacja w analizie bezpieczeństwa ENT była większa w porównaniu z ocenianą w ramach skuteczności, gdyż mogła obejmować chorych uprzednio stosujących inhibitory ROS1, z wynikiem w skali ECOG  $\geq 2$  oraz z obecnością biomarkera wykluczającego z oceny skuteczności).

Populacja oceniana w ramach bezpieczeństwa ENT była znacznie większa niż populacja oceniana w ramach skuteczności, gdyż mogła obejmować chorych uprzednio stosujących inhibitory ROS1, chorych z wynikiem w skali ECOG  $\geq 2$  oraz chorych z obecnością biomarkera wykluczającego z oceny skuteczności, co nie odpowiada zapisom wnioskowanego programu lekowego (patrz. rozdz. 4.1.3.1. niniejszej AWA).

[redacted]

[redacted]

Wyniki porównania pośredniego wyników analiza zbiorczej badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 dla ENT z wynikami kohorty chorych stosująca KRYZ w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (baza danych US Flatiron Health) wykazały, że różnice istotne statystycznie na korzyść ENT w porównaniu z KRYZ wykazano w ocenie PFS. Natomiast w ocenie OS i TTD nie wykazano takich różnic. Jak wskazał wnioskodawca porównanie to zostało opisane jako uzupełnienie do analizy MAIC (patrz. wyżej).

Przedstawione przez wnioskodawcę dowody charakteryzują się licznymi ograniczeniami. Niezbędne jest wykonanie bezpośredniej analizy porównawczej entrektynibu z potencjalnym komparatorem. Warto mieć jednocześnie na uwadze fakt, iż NDRP z rearanżacją genu ROS1 należy do rzadkich nowotworów, a entrektynib stosowany jest w tym wskazaniu stosunkowo krótko. W związku z powyższym dostępność do badań porównawczych oraz innych doniesień naukowych wysokiej jakości może być utrudniona.

W AKL wnioskodawcy omówiono jedno opracowanie wtórne (Chu 2020), w którym przedstawiono porównanie pośrednie (metodą MAIC) entrektynibu z alternatywnymi terapiami ukierunkowanymi molekularnie na fuzję ROS1 w NDRP, w tym z kryzotynibem. Dla ENT wykorzystano dane ze zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (N = 53), a dla kryzotynibu z badania PROFILE 1001 (N = 53). Przegląd wykonano w 2019 r. Nie podano okresu obserwacji dla porównywanych badań. Nie zidentyfikowano przyczyny różnic w liczebności populacji włączonej do analizy zbiorczej dla ENT, pomiędzy opisywaną publikacją Chu 2020 a analizą wnioskodawcy opartą na 161 pacjentach. W ocenie odpowiedzi na leczenie wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ENT w porównaniu z KRYZ dla wszystkich analizowanych scenariuszy (zakładających różny odsetek chorych z przerzutami do OUN [redacted]); OR (w zależności od scenariusza) wyniósł od 2,43 [95% CI: 1,37; 8,57] do 2,74 [95% CI: 1,22; 7,02]. W ocenie OS i PFS nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ENT a KRYZ. Autorzy przeglądu uznali, iż stosowanie ENT i KRYZ wiąże się ze zbliżonym czasem do progresji choroby lub zgonu (PFS), za wyjątkiem jednego scenariusza, w którym obserwowano gorsze wyniki dla ENT vs KRYZ.

Analizy Agencji zidentyfikowali poster oraz abstrakt konferencyjny stanowiący aktualizację w/w przeglądu (Chu 2020 abstrakt, Chu 2020 poster), w której wskazano, że mediana okresu obserwacji dla ENT (N = 161) wyniosła 15,8 mies., a dla KRYZ (N = 53) 62,6 mies. ([redacted]). Przedstawione wyniki zmieniły wnioskowanie (w porównaniu z publikacją pełnotekstową Chu 2020) w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz PFS. W ocenie PFS wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść ENT w porównaniu z KRYZ (HR w zależności od scenariusza wyniósł od 1,23 [95% CI: 0,89, 1,60] do 1,29 [95% CI: 0,94; 1,68]). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ORR pomiędzy ENT a KRYZ. [redacted]

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

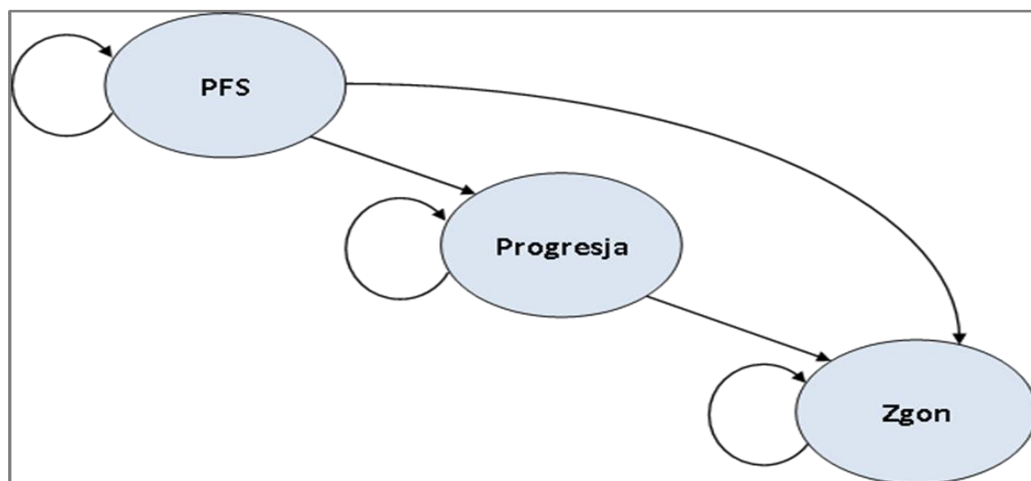
Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było „określenie opłacalności stosowania w Polsce entrektytibu (Rozlytrek) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1.”

Ocenianą technologię lekową porównano z kryzotylibem.

Przeprowadzono analizę: kosztów użyteczności (główna), kosztów efektywności i kosztów konsekwencji (dodatkowe), z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (czyli: płatnika publicznego i pacjenta) w dożywotnym horyzoncie czasowym (określonym jako 30-letni).

Analizę ekonomiczną wykonano w globalnym modelu podzielonego przeżycia, który dostosowano do warunków polskich w zakresie komparatora i danych kosztowych.

Cykl w modelu wynosił tydzień. Zastosowano korektę połowy cyklu.



Ryc. 1 Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

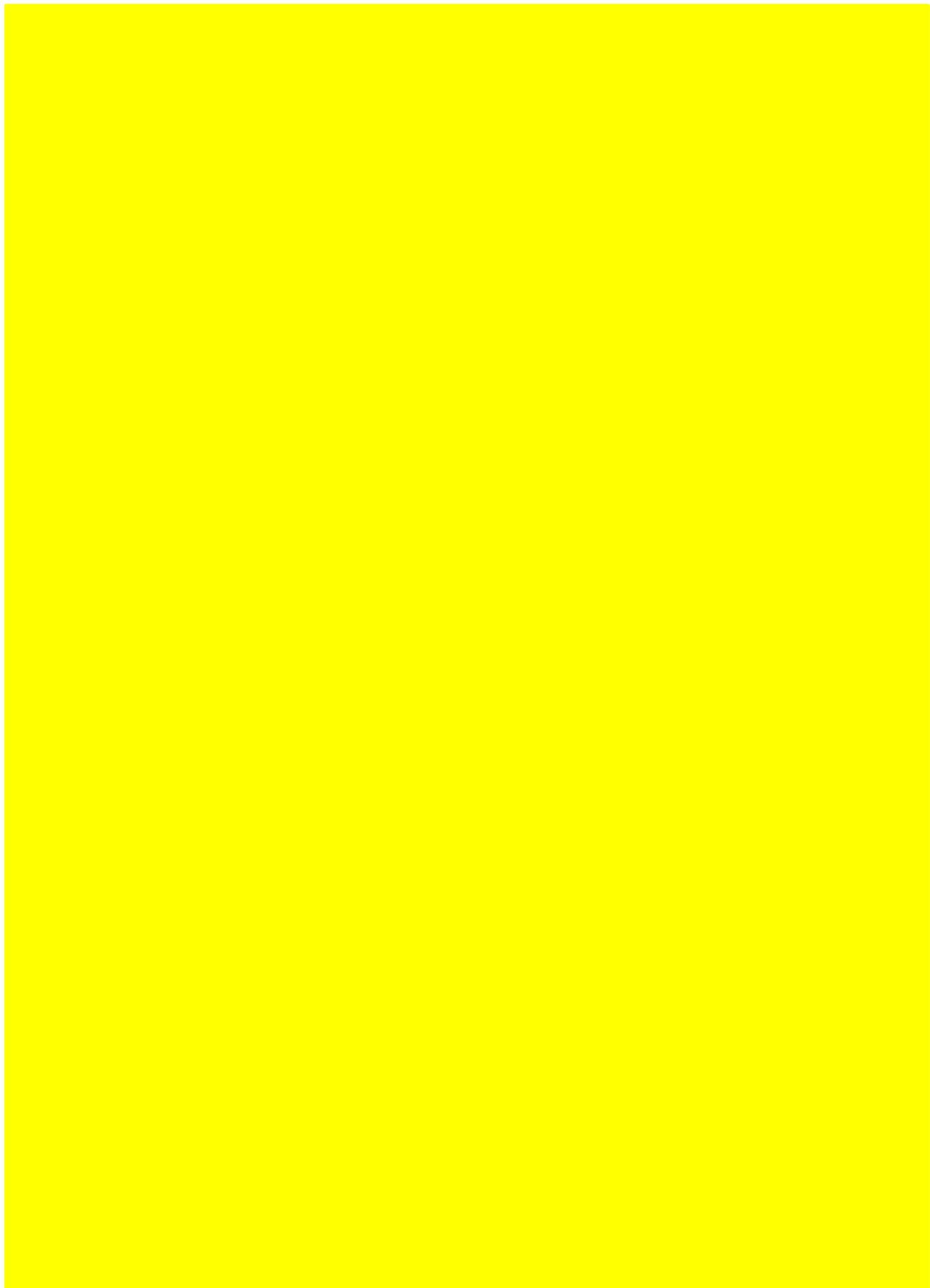
W stanie PFS (początkowym) chory otrzymuje leczenie entrektylibem lub kryzotylibem. Pacjent pozostaje w tym stanie do czasu wystąpienia progresji (wtedy przechodzi do stanu Progresja) lub wystąpienia śmierci (wtedy przechodzi do stanu Zgon). W stanie Progresja (przejściowym) chory otrzymuje chemioterapię i pozostaje w nim do czasu wystąpienia śmierci (wtedy przechodzi do stanu Zgon). Stan Zgon (końcowy) jest stanem, w którym chory pozostaje.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Wykorzystano dane z

Wyniki poza okres obserwacji w badaniach ekstrapolowano przy pomocy funkcji wykładniczych.



**Koszty**

Uwzględnione koszty / cykl		Wartość [PLN]		Źródło danych
koszty leków	Lek			ENT: KRYZ: wykaz leków refundowanych / sprawozdanie NFZ (IV.2019 r.)*
	ENT			
	KRYZ	2 642,43	5 991,99	
koszty przepisania i podania leków		0		założenie
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		ENT: KRYZ:		Zarządzenie NFZ dot. ambulatoryjnej opieki specjalistycznej („W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”)**
koszty diagnostyki i monitorowania leczenia		75,26		Zarządzenie NFZ dot. programów lekowych (Diagnostyka w programie leczenia NDRP)
koszty po progresji choroby	chemioterapii			Dane DGL (VI.2020 r.)***
	podania chemioterapii	167,11		Zarządzenie NFZ dot. chemioterapii („Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii”)
	monitorowania skuteczności leczenia			Zarządzenie NFZ dot. ambulatoryjnej opieki specjalistycznej****

\*dawkowanie leków określono na podstawie ChPL Rozlytrek (600 mg/dobę) i Xalkori (500 mg/dobę).

\*\*uwzględniono zdarzenia niepożądane

(dla KRYZ z Shaw 2019) (dla ENT z AKL wnioskodawcy).

\*\*\*uwzględniono dwa schematy chemioterapii: pemetreksed z cisplatyną i docetaksel z cisplatyną (założono, że będą stosowane u równego odsetka pacjentów – po 50%), dawkowanie leków zaczerpnięto z odpowiednich ChPL, powierzchnię ciała oszacowano na podstawie danych ze zbiorczej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2.

\*\*\*\*uwzględniono badania diagnostyczne wykonywane w ramach wnioskowanego programu lekowego.

**Użyteczności stanów zdrowia**

Uwzględnione użyteczności stanów zdrowia	Wartość	Źródło danych
PFS	0,796	Badanie STARTRK-2
Progresja	0,660	Badanie PROFILE 1007*
Zgon	0	założenie

\*badanie dotyczyło innej populacji (pacjentów z NDRP z fuzją genu ALK) niż oceniania.

**Dyskontowanie**

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych (zgodnie z Wytycznymi AOTMiT).

**5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy****5.2.1. Wyniki analizy podstawowej**

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ i wspólnej

Parametr	ENT	KRYZ
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie entrektytynu w miejsce kryzotytnu

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Rozlytrek, przy której ICUR jest równy wysokości progu<sup>11</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- [REDAKTOWANE] PLN dla opakowania 100 mg x 30 kapsułek,
- [REDAKTOWANE] PLN dla opakowania 200 mg x 90 kapsułek

z obu analizowanych perspektyw. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto dla tego leku.

W związku z brakiem randomizowanego badania klinicznego porównującego ocenianą technologię lekową z aktualnie refundowanym komparatorem w analizowanym wskazaniu zarówno w opinii wnioskodawcy, jak i analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca oszacował wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Rozlytrek, przy której współczynnik kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (CUR) dla ENT nie jest wyższy od współczynnika CUR dla KRYZ:

- [REDAKTOWANE] PLN dla opakowania 100 mg x 30 kapsułek,
- [REDAKTOWANE] PLN dla opakowania 200 mg x 90 kapsułek

z obu analizowanych perspektyw.

## 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

### Analiza deterministyczna

W poniższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki, które powodowały zmianę wnioskowania (były większe lub mniejsze niż aktualnie obowiązujący próg opłacalności – 155 514 PLN / QALY) w porównaniu z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 24. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Testowane parametry	Wartości testowanych parametrów	ICUR [PLN/QALY] perspektywa NFZ i wspólna	
		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Analiza podstawowa</b>		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

<sup>11</sup> 155 514 PLN / QALY.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy z obu analizowanych perspektyw wskazały, że entrektytib w porównaniu z kryzotyntibem

Dla pozostałych parametrów testowanych w analizie wnioskodawcy nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową.

### **Analiza probabilistyczna**

W wielokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące zmienne: dla 1000 symulacji.

Wyniki analizy wykazały, że ENT w porównaniu z KRYZ



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	W celu analizy nie uwzględniono jednak wszystkich elementów PICO, np. komparatora.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja zawiera się w populacji wnioskowanej. Określono ją szerzej niż to wynika z kryteriów selekcji do wnioskowanego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd przeprowadzono prawidłowo, jednak ostatecznie do analizy włączono dane z innych źródeł (badań klinicznych: STARTRK-2 oraz PROFILE 1007).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technikę analityczną wybrano w oparciu o uzyskane wyniki z porównania pośredniego, które charakteryzowały się wysoką niepewnością (patrz ograniczenia w rozdz. 4.1.3.2 i 4.1.4. niniejszej AWA).

W analizie wnioskodawcy na podstawie danych z badań klinicznych o krótkich okresach obserwacji (mediana 15,8 miesiąca dla ENT vs 62,6 miesiąca dla KRYZ) modelowano krzywe dotyczące skuteczności klinicznej i długości leczenia w 30-letnim horyzoncie analizy. Tym samym wyniki długookresowe mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wyników dla porównywanych terapii.

Model wnioskodawcy oparto o [redacted] do których należy podchodzić z ostrożnością. W analizie podstawowej zastosowano [redacted]

[redacted] W analizie wnioskodawcy nie podano uzasadnienia dla wyboru ww. scenariusza. Alternatywne scenariusze testowano w analizie wrażliwości i powodowały one zmianę wnioskowania [redacted] (patrz rozdz. 5.2.3. niniejszej AWA).

(patrz rozdz 5.2.3. niniejszej AWA).

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy nie testowano założenia o takiej samej skuteczności dla porównywanych leków (tj. HR=1 dla OS i PFS) ani założenia o zanikaniu efektu leczenia ENT (które były testowane w ramach ocen przygotowywanych przez NICE i SMC). Warto zauważyć, że polskie wytyczne AOTMiT informują, że „w przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie wykazano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu”.

co jest związane z niepewnością. Testowanie alternatywnego założenia powodowało zmianę wnioskowania z analizy, (patrz rozdz 5.2.3. niniejszej AWA).

W analizie wnioskodawcy w kosztach po progresji nie uwzględniono kosztów premedykacji. Wątpliwości budzi założenie o podawaniu chemioterapii dożylniej w ramach ambulatorium (chemioterapię można także podawać w ramach hospitalizacji) oraz założenie o wyliczaniu kosztu monitorowania leczenia w oparciu o badania wskazane w programie lekowym, w sytuacji istnienia świadczeń, takich jak: „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” czy „leczenie działań niepożądanych 3. stopnia”, „leczenie działań niepożądanych 4. stopnia”. Przyjętych założeń nie poparto żadnym dowodem naukowym. Zastosowane podejście nie jest konserwatywne, ponieważ doliczenie dodatkowych kategorii kosztów czy uwzględnienie droższych świadczeń spowodowałyby większy wzrost całkowitych kosztów po progresji po stronie ocenianej interwencji. Ww. wątpliwości nie testowano w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

W modelu nie uwzględniono dekrementów dla zdarzeń niepożądanych.

Ponadto nie odnaleziono większych ograniczeń, które miałyby wpływ na zmianę wnioskowania z analizy. Trzeba mieć jednak na uwadze, że w opinii analityków Agencji założenie o braku kosztów przepisania i podania porównywanych leków jest niewłaściwe. Zgodnie z zarządzeniem NFZ dot. programów lekowych leki stosowane w ramach programu lekowego NDRP podaje się w ramach ambulatorium lub hospitalizacji. Zarządzenie nie przewiduje podawania tego leczenia w warunkach domowych, a zerowe koszty przewidziano tylko dla hospitalizacji związanych z podaniem leku u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2. Warto jednak zauważyć, że w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono podanie ocenianych leków w ramach wizyty w ambulatorium i nie powodowało to zmiany wyników analizy (wynika to z założenia wnioskodawcy, że porównywane leki stosuje się przez ten sam okres czasu).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Model wnioskodawcy oparto na wynikach dotyczących skuteczności klinicznej pochodzących z dodatkowo nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego po ENT (nieodjrzałe dane). W związku z czym niepewne są rzeczywiste różnice w efekcie klinicznym między porównywanymi technologiami lekowymi. Warto zauważyć, że model wnioskodawcy był bardzo wrażliwy na zmianę wyników, co skutkowało zmianą wnioskowania z analizy, (patrz 5.2.3. niniejszej AWA). W analizie wrażliwości wnioskodawcy nie testowano minimalnych i maksymalnych wartości uzyskanych wyników klinicznych (tj. 95% CI).

Ceny komparatora uległy obniżeniu zgodnie z najnowszymi danymi w porównaniu z cenami wykorzystanymi w modelu wnioskodawcy. Zastosowanie zaktualizowanych kosztów komparatora powodowało zmianę wnioskowania w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy, (patrz rozdz. 5.3.4. niniejszej AWA). Trzeba mieć na uwadze, że zastosowany koszt może nie odzwierciedlać rzeczywistego RSS dla komparatora.

W modelu wnioskodawcy uwzględniono koszty zdarzeń niepożądanych, które oszacowano w oparciu o zestawienie wyników z odrębnych badań jednoramiennych. Wzięto pod uwagę tylko, co biorąc pod uwagę różnice w okresach obserwacji między porównywanymi terapiami może nie odzwierciedlać rzeczywistości.

W modelu wnioskodawcy użyteczność dla stanu PFS i po progresji wpisano ręcznie. Wnioskodawca nie przedstawił Agencji publikacji źródłowych, w których te wyniki byłyby oszacowane. W związku z czym nie można było zweryfikować poprawności tych wyliczeń.

Z powodu braku danych dla pacjentów z NDRP z ROS1+ użyteczności w stanie po progresji oszacowano w oparciu o badanie dla innej populacji chorych (z NDRP z ALK). W analizie wrażliwości testowano dane, które także pochodziły z publikacji obejmujących pacjentów z NDRP z ALK, tj.: [redacted].

W analizie wrażliwości testowano wyniki z [redacted].

W ramach analizy wrażliwości testowano [redacted], przy czym wyniki przedstawiono dla 5 z 11 dostępnych rozkładów w modelu wnioskodawcy. W analizie wnioskodawcy nie uzasadniono dlaczego dokonano takiego wyboru.

W modelu zidentyfikowano błąd ekstrakcji danych dotyczących [redacted] nie miało to jednak większego wpływu na wyniki analizy.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzonych walidacjach modelu ekonomicznego.

W ramach walidacji wewnętrznej testowano wpływ wartości (zerowych lub skrajnych) dla wybranych parametrów modelu (tj.: [redacted]) na wyniki analizy.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono podsumowanie z wykonanej walidacji.

Sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach (tj.: odsetek chorych w stanie PFS + skumulowany odsetek chorych po progresji = odsetek chorych w stanie OS oraz odsetek chorych w stanie OS + odsetek chorych w stanie zgon = 1) sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.

Oceniono wizualne dopasowanie parametrycznej krzywej PFS dla ENT do surowych danych Kaplana-Meiera. Na przedstawionym w analizie wnioskodawcy wykresie (rysunek 6.) uwzględniono tylko 1 z 12 rozkładów parametrycznych rozpatrywanych w modelu. Na tej podstawie ciężko przeprowadzić obiektywną ocenę dopasowania ekstrapolowanych krzywych do danych surowych. Warto zauważyć, że nie poinformowano o wykonaniu oceny wizualnego dopasowania dla pozostałych krzywych wykorzystanych w modelu.

W ramach walidacji konwergencji porównano model wnioskodawcy z odnalezionym modelem ekonomicznym, wykorzystanym w ocenie NICE w 2020 r. Podano, że w modelu dla NICE wykorzystano dane z poprzedniego okresu odcięcia oraz przyjęto, że KRYZ będzie stosowany w oparciu o krzywą PFS. Wnioski przeprowadzonej oceny, wskazywały na dominację ENT nad KRYZ.

Poinformowano o nieprzeprowadzeniu walidacji zewnętrznej z powodu nie odnalezienia danych długoterminowych z badań.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą cen komparatora dokonano aktualizacji wyników. Zastosowano następujące koszty KRYZ za cykl: 2 511,22 PLN z RSS<sup>14</sup> (według najnowszych statystyk NFZ za 2019 r.) oraz 5 692,34 PLN bez RSS (zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ na dzień 01.03.2021 r.).

**Tabela 26. Zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ i wspólnej**

[redacted]	ICUR [PLN/QALY] z perspektywy NFZ i wspólnej	
	ENT	KRYZ
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

<sup>14</sup> Trzeba mieć na uwadze, że zastosowany koszt może nie odzwierciedlać rzeczywistego RSS dla komparatora.

Zaktualizowane oszacowania ICUR wskazały, że oceniana technologia w porównaniu do komparatora z obu analizowanych perspektyw.

**Tabela 27. Zaktualizowane ceny progowe / maksymalne dla produktu Rozlytrek z perspektywy NFZ i wspólnej**

	Cena	Rozlytrek 100 mg	Rozlytrek 200 mg
	progowa		
	maksymalna		
	progowa		
	maksymalna		
	progowa		
	maksymalna		

W ramach analizy wrażliwości przetestowano dodatkowe wartości i założenia dla istotnych parametrów analizy.

**Tabela 28. Dodatkowe zaktualizowane wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i wspólnej**

Testowane parametry	Wartości testowanych parametrów	ICUR [PLN/QALY] perspektywa NFZ i wspólna	
wartości skrajne dla oszacowanych wyników klinicznych			
taki sam efekt kliniczny dla porównywanych leków – założenie analityka Agencji <sup>c</sup>	HR dla OS = 1		
	HR dla PFS = 1		
	HR dla OS = 1, HR dla PFS = 1		
koszt podania chemioterapii – założenie analityka Agencji	389,92 PLN <sup>d</sup>		

<sup>d</sup> założono, że chemioterapia będzie podawana w ramach świadczenia – „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” wg zarządzenia NFZ dot. chemioterapii.

## 5.4. Komentarz Agencji

Analiza wnioskodawcy wskazała, że ENT w porównaniu do KRYZ był z obu analizowanych perspektyw. Wnioski te są niepewne, gdyż opierają się na oszacowaniach uwzględniających

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy były szczególnie wrażliwe na

Aktualizacja wyników analizy o najnowsze ceny dla komparatora wykazała, że ENT w porównaniu do KRYZ z obu analizowanych perspektyw. Testowanie założenia o takiej samej skuteczności porównywanych leków (HR OS = 1 i HR PFS = 1) powodowało, że z obu analizowanych perspektyw.

Odnaleziono 4 analizy ekonomiczne (angielską NICE 2020 i ERG 2019, szkocką SMC 2020, kanadyjską pERC 2021 i CADTH 2021, australijską PBAC 2020), w których ocenianą technologię porównano do KRYZ. W 3 z nich wykonano analizę kosztów użyteczności, tak samo jak w analizie wnioskodawcy. Natomiast w ocenie australijskiej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w oparciu o twierdzenie o nie niższości KRYZ w porównaniu do ENT w PFS, zakładając ten sam czas trwania analizowanych terapii. W ocenie angielskiej i szkockiej przyjęto ten sam horyzont czasowy co w analizie wnioskodawcy, z kolei w ocenie kanadyjskiej był on krótszy (10 lat). Ponadto w odnalezionych analizach zastosowano dane kliniczne dla ENT obejmujące mniejszą grupę pacjentów niż w analizie wnioskodawcy. Dodatkowo w kanadyjskiej ocenie wykorzystano rzeczywiste dane dotyczące skuteczności dla KRYZ z bazy danych Flatiron. W ocenie angielskiej i szkockiej założono, że leczenie KRYZ

będzie przerywane tylko z powodu progresji zgodnie z obserwacjami w badaniu PROFILE-10001 (takiego założenia nie testowano w analizie wrażliwości wnioskodawcy).

Pierwotne wyniki analizy angielskiej, szkockiej i kanadyjskiej wskazały na dominację ENT nad KRYZ, przy czym w europejskich ocenach podkreślono, że nie zaprezentowano wyników z zastosowaniem RSS dla komparatora z uwagi na poufność danych. Jednocześnie agencje HTA podkreśliły wysoką niepewność otrzymanych wyników, z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących analizowane terapie i wrażliwość wyników na zmianę kluczowych parametrów (tj. HR dla OS, zmianę modelu dla OS czy założenie o zanikaniu efektu leczenia). Przyjęcie założenia o braku różnic w wynikach OS i PFS między porównywanymi terapiami powodowało, że ENT był zdominowany (tzn. był droższy i tak samo skuteczny) przez KRYZ wg wyliczeń kanadyjskiej agencji lub tańszy i mniej skuteczny wg oszacowań szkockiej agencji. W ocenie australijskiej podano informacje o zrównaniu miesięcznego kosztu na pacjenta dla obydwu leków, przy wykorzystaniu dawek zgodnych z rejestracją oraz opublikowanej ceny dla KRYZ.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia (AWB) wnioskodawcy było „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rozlytrek (entrektytib, ENT) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1.”

Niniejszą analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (czyli: płatnika publicznego i pacjenta) w 2-letnim horyzoncie czasowym (od lipca 2021 r. do czerwca 2023 r.).

W AWB wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący odzwierciedla sytuację obecną, w której ENT nie jest refundowany przez płatnika publicznego, a pacjenci z ocenianym wskazaniem stosują KRYZ. W scenariuszu nowym (prognozowanym) założono, że ENT będzie finansowany ze środków publicznych (w ramach programu lekowego w nowej grupie limitowej) i stosowany u chorych z ocenianym wskazaniem jako alternatywa dla KRYZ. Różnice między ww. scenariuszami wyznaczyły inkrementalne wydatki płatnika.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty w zależności od oszacowanej populacji docelowej (różnicowanej [redacted]): najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny. Dla niektórych danych wejściowych [redacted]

[redacted] ) przeprowadzono analizę wrażliwości.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych, danych historycznych dotyczących refundacji leków dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia. Wykonano także prognozowanie liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Udział w rynku ENT oszacowano w oparciu [redacted]

**Tabela 29. Udziały ENT w scenariuszu nowym\***

Wariant	I rok	II rok
Prawdopodobny (analiza podstawowa)	[redacted]	[redacted]
Minimalny	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]

Koszty zaczerpnięto z modelu ekonomicznego odpowiednio dla I i II roku analizy. „W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie, a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych interwałach.”

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania liczebności populacji według wnioskodawcy, w oparciu o którą wykonano wyliczenia wydatków płatnika w analizie podstawowej. W nawiasach podano oszacowania wykorzystane w analizie scenariuszy skrajnych (minimalnym i maksymalnym).

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 31. Wyniki podstawowej analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ i wspólna		Perspektywa NFZ i wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]				
Koszty pozostałe [PLN]				
Koszty sumaryczne [PLN]				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]				
Koszty pozostałe [PLN]				
Koszty sumaryczne [PLN]				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]				
Koszty pozostałe [PLN]				
Koszty sumaryczne [PLN]				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ENT w ocenianym wskazaniu będzie związane z odpowiednio w I i II roku w obu analizowanych perspektywach.

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Patrz komentarz w rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej na podstawie niespełnienia zapisów art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Niepewne są oszacowania populacji docelowej. Wykonano je w oparciu o dane z różnych źródeł, w tym badania epidemiologiczne i obserwacyjne z innych krajów niż Polska, co w konsekwencji może nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem. Nie uzasadniono wyboru wykorzystanych źródeł danych. Wątpliwości wzbudza także uwzględnienie w obliczeniach [redacted], co argumentowano następująco: [redacted]

O ile faktycznie mogą istnieć rozbieżności między [redacted]

[redacted], o tyle diagnostyka w kierunku mutacji ROS1 wykonywana jest w Polsce od 2019 r. w ramach programu lekowego dla KRYZ. Tym samym wątpliwe wydaje się uwzględnienie [redacted]

[redacted]. Warto także zauważyć, że parametru tego nie testowano w analizie wrażliwości.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (prof. M. Krzakowski) wskazał wyższe oszacowania populacji docelowej niż obliczenia wnioskodawcy. Według wyliczeń własnych eksperta obecnie w Polsce jest 250 chorych (w tym 200 nowo zdiagnozowanych) dorosłych z zaawansowanym NDRP z ROS1+, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami ROS1 i spełniają pozostałe kryteria włączenia do ocenianego programu lekowego. Przy czym 100% z nich kwalifikuje się do leczenia ENT.

Oszacowania dotyczące udziału ENT w scenariuszu nowym mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości. [redacted]

co uznano za właściwe podejście. Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (prof. M. Krzakowski) wskazał, że ENT przejmie połowę rynku KRYZ. W analizie wnioskodawcy testowano alternatywne wartości w wariantach skrajnych i w analizie wrażliwości, co miało istotny wpływ na wyniki analizy (patrz rozdz. 6.3.2. i 6.3.3. niniejszej AWA).

W związku z faktem, że w modelu finansowym wykorzystano koszty wyliczone w oparciu o analizę ekonomiczną, jej ograniczenia mają wpływ na ograniczenia analizy wpływ na budżet. Jednocześnie trzeba zaznaczyć, że w analizie wpływu na budżet nie testowano alternatywnych różnic w skuteczności klinicznej między porównywanymi technologiami lekowymi, rozpatrywanymi w AKL i AE wnioskodawcy [redacted]. Parametry te w niewielkim stopniu wpływały na wyniki analizy (zmniejszenie wydatków o <1% w porównaniu z analizą podstawową).

Warto zauważyć, że obniżeniu uległy ceny komparatora w porównaniu z danymi wykorzystanymi w analizie wnioskodawcy, tym samym przeprowadzono aktualizacje wyliczeń w rozdz. 6.3.3. niniejszej AWA.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

		Wydatki z perspektywy NFZ i wspólnej ██████████ [PLN]		Wydatki z perspektywy NFZ i wspólnej ██████████ [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa		██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant minimalny*		██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant maksymalny*		██████████	██████████	██████████	██████████
Analiza wrażliwości**	dawkowanie ENT i KRYZ wg badań klinicznych	██████████	██████████	██████████	██████████
	maksymalne udziały w rynku ENT ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

\*w zależności od zastosowanej populacji docelowej (patrz tab. 30 niniejszej AWA), \*\*podano ty ko dla parametrów, które powodowały najmniejsze i największe ██████████.

Wyniki analizy wariantów skrajnych wskazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej będzie związane z ██████████

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Dokonano aktualizacji wyników, w związku ze zmianą cen komparatora. Zastosowano następujące koszty za 1 mg KRYZ: 0,72 PLN z RSS<sup>16</sup> (według najnowszych statystyk NFZ za 2019 r.) oraz 1,63 PLN bez RSS (zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ na dzień 01.03.2021 r.).

Tabela 34. Aktualizacja wyników analizy wnioskodawcy

	Wydatki z perspektywy NFZ i wspólnej ██████████		Wydatki z perspektywy NFZ i wspólnej ██████████	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant minimalny*	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant maksymalny*	██████████	██████████	██████████	██████████

\*w zależności od zastosowanej populacji docelowej (patrz tab. 30 niniejszej AWA).

Zaktualizowane wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że w wariantcie prawdopodobnym objęcie refundacją ocenianej technologii będzie związane z ██████████ odpowiednio w I i II roku w obu analizowanych perspektywach.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że wprowadzenie do refundacji ENT będzie powodować ██████████ będą związane z przejmowaniem rynku tańszego KRYZ, który jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ocenianej populacji pacjentów.

<sup>16</sup> Trzeba mieć na uwadze, że zastosowany koszt może nie odzwierciedlać rzeczywistego RSS dla komparatora.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach rozwiązania pozwalającego na rekompensatę wydatków płatnika publicznego, związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii lekowej, zaproponowano

Zaproponowane rozwiązanie pozwala na pokrycie wydatków oszacowanych w AWB wnioskodawcy.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Leczenie zaawansowanego NDRP jest aktualnie finansowane w Polsce w ramach programów lekowych: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)”. Zasadne wydaje połączenie wnioskowanego programu z obowiązującym już programem B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (Obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.) obejmującym pozostałe leki finansowane w niedrobnokomórkowym raku płuca, w tym kryzotyribu. Wymaga to jednak ujednoczenia zapisów obu programów.

Ekspert ankietowany przez Agencję, prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski (Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) w swojej opinii zaznaczył, że należy doprecyzować sformułowanie dotyczące kryteriów kwalifikacji do ocenianego programu lekowego w zakresie leczenia systemowego (pkt 1.3. ocenianego programu), natomiast nie wskazał szczegółów tego doprecyzowania.

**Tabela 35. Uwagi do zapisów przedmiotowego programu lekowego**

	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Zgłoszona uwaga dotyczyła jedynie punktu 1.3. kryteriów kwalifikacji: „1.3 Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radykalnej radiochemioterapii, radykalnej radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub obiektywna progresja po zastosowaniu leczenia systemowego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”	<i>Punkt 1.3 Należy doprecyzować sformułowanie „... po zastosowaniu leczenia systemowego ...”</i>

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej oraz dane niezbędne do wykazania wystąpienia jednego z kryteriów wyłączenia z programu, jakim jest „pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza” (pkt. 3.8 ocenianego programu lekowego).

W ChPL Rozlytrek poinformowano o przypadkach występowania u pacjentów przyjmujących entrektytib m.in. zaburzeń poznawczych (splątanie, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia pamięci, halucynacje). Tym samym proponuje się dopisanie w programie lekowym w części dotyczącej badań wykonywanych przy monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia obserwację pacjenta w kierunku wystąpienia tych działań niepożądanych lub też wykonanie badań, ukierunkowanych na ich wykrycie.

Ponadto, wg ChPL Rozlytrek w przypadku wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. należy wstrzymać podawanie produktu do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub poprawy i powrotu do stanu prawidłowego lub do stopnia 1., a następnie można wznowić leczenie taką samą lub zmniejszoną dawką, o ile zdarzenie ustąpi w ciągu 4 tygodni. Natomiast, wg zapisów ocenianego programu lekowego „wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03 (...)” stanowi kryterium wykluczenia z programu.

W ocenianym programie w badaniach przy kwalifikowaniu do leczenia uwzględniono przeprowadzenie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym, natomiast w zapisach dotyczących kwalifikacji oraz wyłączenia z programu nie ma odniesienia do udziału kobiet w ciąży w programie. Należy zaznaczyć, że zgodnie z dostępnymi doniesieniami klinicznymi oraz ChPL Rozlytrek nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania entrektyribu u kobiet w ciąży. ChPL wskazuje, że kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Rozlytrek. W związku z powyższym, proponuje się dodanie zapisu dotyczącego kobiet w ciąży w kryteria kwalifikacji/wyłączenia z programu.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rozlytrek we wskazaniu: dorośli pacjenci z NDRP z fuzją genu ROS-1, wcześniej nieleczeni inhibitorami ROS-1 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18 marca 2021 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Rozlytrek lub entrectinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym 3 warunkowe odnoszące się do obniżenia ceny leku Rozlytrek (np. w ramach umowy podziału ryzyka) czy zrównania kosztów ocenianego leku do kosztów leczenia aktualnie refundowaną, najtańszą opcją leczenia. W rekomendacjach zwracano głównie uwagę na: korzyść kliniczną z zastosowania entrektytibu, dodatkową opcję leczenia jaką może być entrektytib (w kontekście niezaspokojonych potrzeb pacjentów) oraz opłacalność entrektytibu w porównaniu do alternatywy (pemetreksed z chemioterapią opartą o platyny) bądź jego neutralność kosztową wynikającą ze zrównania kosztów leczenia entrektytibu do kosztów komparatora (kryzotyibu). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Rozlytrek**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
pERC 2021 (Kanada)	Monoterapia w I linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP z ROS1+	<p>Entrektytib <b>jest rekomendowany</b> w I linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP z pozytywnym ROS1, <b>pod następującymi warunkami</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kosztowa efektywność zostanie poprawiona do akceptowalnego poziomu,</li> <li>• publiczne koszty planu leczenia entrektytibem nie powinny przewyższać publicznego planu kosztów najmniej kosztowego inhibitora kinazy tyrozynowej aktualnie refundowanego u pacjentów wcześniej nieleczonych w kierunku NDRP z pozytywnym ROS1.</li> </ul> <p>Włączani do leczenia pacjenci powinni być w dobrym stanie sprawności. Leczenie entrektytibem powinno być kontynuowane do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności.</p> <p>Rekomendację tę wydano, ponieważ uznano za satysfakcjonującą, że entrektytib może przynieść kliniczną korzyść netto w oparciu o kliniczne znaczenie odpowiedzi obiektywnej, odpowiedzi wewnątrzczaszkowej u pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego na wejściu do badania (baseline), trwanie odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji i możliwy do opanowania profil toksyczności. Jednak ze względu na dostępność nierandomizowanych badań bez grupy kontrolnej, istnieje znaczna niepewność, co do wielkości klinicznej korzyści entrektytibu. Co więcej nie można było wyciągnąć wniosków o względnej skuteczności i bezpieczeństwie entrektytibu w porównaniu do kryzotyibu lub innej, właściwej opcji leczenia.</p> <p>Entrektytib pozwala uszeregować następujące wartości pacjenta: opóźnienie progresji choroby, poprawa objawów choroby, toksyczność możliwa do opanowania, dodatkowa opcja leczenia z wygodną drogą podania. Stwierdzono, że po zaproponowanej cenie entrektytibu nie jest opłacalny w porównaniu do standardowej chemioterapii lub kryzotyibu. Biorąc pod uwagę brak porównania bezpośredniego i niepewność wynikającą z przeprowadzonego porównania pośredniego nie ma wystarczających dowodów uzasadniających wyższy koszt w stosunku do najtańszego inhibitora kinazy tyrozynowej refundowanego w I linii leczenia pacjentów z NDRP z pozytywnym ROS1. Wyniki analizy wpływu na budżet po wprowadzeniu do refundacji entrektytibu po przedstawionej cenie będą się różnić w zależności od: aktualnej wielkości populacji, względnego trwania terapii i przejmowania rynku przez entrektytib.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>G-BA 2021 (Niemcy)</b>	Monoterapia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z ROS1+, wcześniej nieleczonych inhibitorami ROS1	Entrektytib <b>jest rekomendowany</b> do refundowania na liście leków refundowanych jako monoterapia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z pozytywnym ROS1, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami ROS1. Lek został zarejestrowany centralnie przez EMA, pod specjalnymi warunkami. Oszacowano roczne koszty na pacjenta w wysokości 111 758,62 € dla entrektytibu i 65 994,19 € dla kryzotybu. W ramach oceny korzyści firma farmaceutyczna przedstawiła wyniki badania STARTRK-2 dla entrektytibu, które nie miało grupy kontrolnej. Ogólnie dostarczone dane nie były odpowiednie do wykazania dodatkowej korzyści entrektytibu w porównaniu z kryzotybnem, w związku z czym uznano, że dodatkowa korzyść tego leczenia nie została udowodniona.
<b>NICE 2020 (Wielka Brytania)</b>	Leczenie pacjentów z zaawansowanym NDRP z ROS1+	Entrektytib <b>jest rekomendowany</b> , w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia dorosłych osób z zaawansowanym NDRP z pozytywnym ROS1, którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitorów ROS1, <b>pod warunkiem</b> dostarczenia leku przez firmę zgodnie z porozumieniem handlowym (zaproponowano proste obniżenie ceny dla pacjentów). Dowody naukowe dla ocenianej technologii lekowej pochodzą z małego badania bez grupy kontrolnej (badanie STARTRK-2). Obejmują one w większości pacjentów z wcześniej leczoną chorobą. Dowody sugerują, że entrektytib jest skuteczny w zmniejszaniu guza i spowalnianiu progresji choroby. W porównaniach pośrednich wykazano, że entrektytib w stosunku do pemetreksedu z chemioterapią opartą na platynie jest porównywalny pod względem efektywności klinicznej. Jednak ze względu na brak dostępnych danych dla komparatora w ocenianej populacji wykorzystano dane dla innej populacji pacjentów (pochodzące z dwóch badań obejmujących pacjentów z NDRP z pozytywnym ALK), co wpływało na niepewność uzyskanych wyników. Wyniki analizy kosztów-efektywności mieściły się w zakresie zwykle rozpatrywanym przez NICE jako akceptowalny dla leków stosowanych u schyłku życia (<50 000 £/QALY), w związku z czym komitet stwierdził, że entrektytib można uznać za opłacalny.
<b>SMC 2020 (Szkocja)</b>	Monoterapia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z ROS1+, wcześniej nieleczonych inhibitorami ROS1	Entrektytib <b>jest rekomendowany</b> do stosowania w ramach szkockiego NHS, <b>pod warunkiem</b> wprowadzenia zatwierdzonego rozwiązania podziału ryzyka (Patient Access Scheme) wskazującego na opłacalność ocenianego leczenia (w oparciu o takie wyniki podjęto decyzję) bądź PAS/cenę leku równoważną lub niższą. Rekomendację podjęto w wyniku przeprowadzenia pełnej oceny równoważnej dla leków sierocych. W badaniu II fazy (STARTRK-2, N=78) obiektywną odpowiedź osiągnęło 72% pacjentów z zaawansowanym NDRP z pozytywnym ROS1. Rekomendacja brała pod uwagę potrzeby pacjentów i klinicystów.
<b>PBAC 2020 (Australia)</b>	Leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP z ROS1+	Entrektytib <b>jest rekomendowany</b> do wpisania na listę leków refundowanych w monoterapii u osób z NDRP niepłaskonabłonkowym lub innego nieokreślonego typu z pozytywnym ROS1, z dobrym stanem ogólnym (<2 wg WHO), które nie otrzymywały wcześniej inhibitora ROS1 lub rozwinęły nietolerancję na inhibitor ROS1 powodującą trwałe wycofanie z tego leczenia. Zastosowano specjalne rozwiązanie finansowe dla entrektytibu. Istnieje kliniczna potrzeba dla alternatywnej opcji leczenia pacjentów z NDRP z pozytywnym ROS1, szczególnie dla tych, którzy nie są odpowiedni lub nie tolerują kryzotyntibu. U pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP z pozytywnym ROS1 entrektytib był nie gorszy niż kryzotybn w ogólnej ocenie skuteczności (ORR, PFS i OS). Entrektytib był nie gorszy, ale miał inny profil bezpieczeństwa niż kryzotybn. W przedstawionej analizie minimalizacji kosztów zaproponowano, że cena wydania entrektytibu (dla opakowania zawierającego największą ilość leku) będzie równa tożsamej cenie dla kryzotyntibu, co pozwoli na otrzymanie takich samych kosztów dla 30-dniowego leczenia porównywanymi terapiami.

Aktualnie oceniana technologia lekowa znajduje się w trakcie oceny prowadzonej przez holenderski Zorgverzekeraars Nederland. Rekomendacja dla ministra właściwego ds. zdrowia ma zostać wydana na przełomie kwietnia/maja 2021 r. [ZN 2021].

Ponadto odnaleziono informacje, że oceniana technologia lekowa spełniła kryteria wyłączenia z oceny walijskiego AWMSG, z powodu oceny przeprowadzonej przez brytyjski NICE. [AWMSG 2020]



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100% (obie dawki)	refundacja szpitalna bez ograniczeń (obie dawki)	NIE (obie dawki)
Belgia	niedostępny w obrocie	nd	nd
Bułgaria	niedostępny w obrocie	nd	nd
Chorwacja	niedostępny w obrocie	nd	nd
Cypr	niedostępny w obrocie	nd	nd
Czechy	niedostępny w obrocie	nd	nd
Dania	niedostępny w obrocie	nd	nd
Estonia	niedostępny w obrocie	nd	nd
Finlandia	niedostępny w obrocie	nd	nd
Francja	niedostępny w obrocie	nd	nd
Grecja	niedostępny w obrocie	nd	nd
Hiszpania	niedostępny w obrocie	nd	nd
Holandia	niedostępny w obrocie	nd	nd
Irlandia	niedostępny w obrocie	nd	nd
Islandia	niedostępny w obrocie	nd	nd
Liechtenstein	niedostępny w obrocie	nd	nd
Litwa	niedostępny w obrocie	nd	nd
Luksemburg	niedostępny w obrocie	nd	nd
Łotwa	niedostępny w obrocie	nd	nd
Malta	niedostępny w obrocie	nd	nd
Niemcy	100% (obie dawki)	refundacja szpitalna bez ograniczeń (obie dawki)	NIE (obie dawki)
Norwegia	niedostępny w obrocie	nd	nd
Portugalia	niedostępny w obrocie	nd	nd
Rumunia	niedostępny w obrocie	nd	nd
Słowacja	niedostępny w obrocie	nd	nd
Słowenia	niedostępny w obrocie	nd	nd
Szwajcaria	100% (obie dawki)	refundacja szpitalna bez ograniczeń (obie dawki)	NIE (obie dawki)
Szwecja	niedostępny w obrocie	nd	nd
Węgry	niedostępny w obrocie	nd	nd
Wielka Brytania	100% (obie dawki)	refundacja szpitalna bez ograniczeń (obie dawki)	NIE (obie dawki)
Włochy	niedostępny w obrocie	nd	nd

nd – nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Rozlytrek (zarówno dawka 100 mg jak i 200 mg) jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). We wszystkich krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% (refundacja szpitalna, bez ograniczeń). W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 11.02.2021 r., znaki: PLR.4500.1086.2020.10.PB, PLR.4500.1087.2020.10.PB (data wpływu do AOTMiT 11.02.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Rozlytrek (entrektytib), 100 mg, kapsułki twarde, 30 kaps., kod EAN: 07613326024891,
- Rozlytrek (entrektytib), 200 mg, kapsułki twarde, 90 kaps., kod EAN: 07613326024624

w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.

Przedmiotowy wniosek obejmuje pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz fuzją genu ROS1 wcześniej nieleczonych inhibitorami ROS1, którzy spełniają pozostałe kryteria selekcji do w/w programu.

### Problem zdrowotny

Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 28% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 18% u kobiet. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 14%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała.

Rearanżacja genu ROS1 występuje w przypadku około 1-2% pacjentów z NDRP. Według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję w trakcie opracowywania niniejszej AWA, liczba chorych z rearanżacją ROS1 ze wskazaniami do stosowania entrektytibu może wynosić 250 osób rocznie.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną uwzględnił kryzotybin. Zaproponowany przez wnioskodawcę komparator jest zgodny z odnalezionymi zaleceniami klinicznymi oraz jest aktualnie refundowany w polskim systemie ochrony zdrowia w ocenianym wskazaniu.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy „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. (...)”

Wyniki porównania pośredniego (metodą MAIC) wnioskodawca przedstawił w

Wyniki porównania pośredniego wyników analiza zbiorczej badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 dla ENT z wynikami kohorty chorych stosująca KRYZ w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (baza danych US Flatiron Health) w ocenie PFS wykazały różnice istotne statystycznie na korzyść ENT w porównaniu z KRYZ. Mediana PFS w gr. ENT wyniosła 19,0 mies., natomiast w gr. KRYZ 8,82 mies. W ocenie OS i TTD nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ENT a KRYZ. Mediana OS w grupie ENT nie została osiągnięta, a w grupie KRYZ wyniosła 18,49 mies.

Najważniejszymi ograniczeniami analizy klinicznej wnioskodawcy były: brak porównania bezpośredniego, retrospektywny charakter zbiorczej analizy heterogenicznych badań jednoramiennych dla ENT, [REDAKTOWANE] w wykonanym porównaniu pośrednim (co może prowadzić do błędów systematycznych). Trzeba mieć też na uwadze różnice w [REDAKTOWANE]

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniach dla ENT (analizie zbiorczej badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2) zdarzenia niepożądane raportowano u 99% pacjentów, w tym 93% było związane z leczeniem. Nie raportowano ZN stopnia 5., ale u 3% pacjentów wystąpiły ZN stopnia 4. W badaniu PROFILE 1001 dla KRYZ u wszystkich pacjentów raportowano ZN, które były związane z leczeniem. W badaniu nie raportowano ZN związanych z leczeniem 4-5. stopnia.

Zgodnie z ChPL Rozlytrek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (niezależnie od stopnia nasilenia) były: uczucie zmęczenia (45%), zaparcia (43%), zaburzenia smaku (42%), zawroty głowy (40%). Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zakażenie płuc (5,2%), duszność (4,6%), zaburzenia poznawcze (3,8%) oraz płyn w jamie opłucnej (2,4%).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie ekonomicznej wykonano analizę kosztów-użyteczności, w której porównano ENT z KRYZ w ramach programu lekowego obejmującego populację dorosłych chorych z NDRP z ROS1+, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1, w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykazały, że stosowanie ENT w miejsce KRYZ [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego, która była tożsama z perspektywą wspólną. W oszacowaniach tych wykorzystano dane dla [REDAKTOWANE] nie uzasadniono takiego postępowania. Zastosowanie alternatywnych wyników [REDAKTOWANE] powodowało zmianę wniosku z analizy wnioskodawcy

Zaktualizowane wyniki analizy o najnowsze ceny dla komparatora wskazały, że stosowanie ENT w miejsce KRYZ [REDAKTOWANE] z obu analizowanych perspektyw.

W przedstawionych powyżej oszacowaniach wykorzystano [REDAKTOWANE], które cechowało się ograniczeniami. W związku z czym niepewne są rzeczywiste różnice w efekcie klinicznym między porównywanymi technologiami lekowymi.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oceniono wprowadzenie do refundacji ENT w ramach programu lekowego obejmującego populację dorosłych chorych z NDRP z ROS1+, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1 na wydatki płatnika publicznego w 2 letnim horyzoncie analizy (2021-2023 r.).

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazały, że częściowe zastąpienie KRYZ ENT spowoduje [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku finansowania.

Zaktualizowane wyniki analizy o najnowsze ceny dla komparatora wskazały, że objęcie refundacją ENT spowoduje [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku finansowania.

Niepewne są oszacowania populacji docelowej (ekspert kliniczny wskazał wyższą liczbę pacjentów) oraz rzeczywiste udziały ENT w przyszłym rynku leków, które to parametry w największym stopniu wpływały na powyższe oszacowania (patrz rozdz. 6.3.2. i 6.3.3. niniejszej AWA).

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Zdaniem analityków Agencji należy zwrócić uwagę na:

- dodanie oceny jakości życia przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie oraz ewentualne określenie narzędzia/skali oceny;

- dodanie w programie lekowym w części dotyczącej badań wykonywanych przy monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia obserwację pacjenta otrzymującego entrektytib w kierunku występowania zaburzeń poznawczych (splątania, zmian stanu psychicznego, zaburzeń pamięci, halucynacji) lub też wykonywania badań, ukierunkowanych na ich wykrycie;
- dodanie zapisu dotyczącego kobiet w ciąży w kryteria kwalifikacji/wyłączenia z programu.

W opinii eksperta ankietowanego przez Agencję:

- należy doprecyzować sformułowanie dotyczące kryteriów kwalifikacji do ocenianego programu lekowego w zakresie leczenia systemowego (pkt 1.3. ocenianego programu ) – nie wskazano szczegółów tego doprecyzowania.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnie odnoszących się do refundacji ocenianej technologii lekowej (niemiecką G-BA 2021, australijską PBAC 2020, kanadyjską pERC 2021, angielską NICE 2020, szkocką SMC 2020). W 3 z nich decyzję uzależniono od obniżenia ceny leku Rozlytrek (np. w ramach umowy podziału ryzyka) lub zrównania jego kosztów do kosztów leczenia aktualnie refundowaną, najtańszą opcją leczenia. W rekomendacjach zwracano głównie uwagę na jego korzyść kliniczną, poszerzenie możliwości leczenia oraz jego opłacalność w porównaniu do alternatywy (pemetreksedu z chemioterapią opartą o platyny) bądź jego neutralność kosztową (wynikającą ze zrównania kosztów leczenia ENT do kosztów KRYZ).

### **Uwagi dodatkowe**

Wnioskodawca wyniki analizy klinicznej przedstawił

[redacted]. Takie postępowanie nie znajduje odzwierciedlenia w zapisach wnioskowanego programu lekowego oraz wprowadza dodatkowe ograniczenia w wykonanym porównaniu pośrednim (metodą MAIC), ponieważ powoduje przyjęcie założeń dla komparatora (ze względu na brak danych w wykorzystanym badaniu PROFILE-1001). Wnioskodawca nie wskazał też,

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>„2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w § 4. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (...) Publikacji pełnotekstowych oceniających efektywność krzyżotybu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mazières J., et al., Crizotinib Therapy for Advanced Lung Adenocarcinoma and a ROS1 Rearrangement: Results From the EUROS1 Cohort, J Clin Oncol 2015, 33:992-999.</li> <li>- Landi 2019, Patil 2018, Zeng 2018, Zhang 2016, Zhang 2019, Zhu 2019 (badania wyłączone z analizy wnioskodawcy z powodu niewłaściwych punktów końcowych, tj. „brak dostępnych krzywych KM/wyników dotyczących OS”), Michels 2019 (badanie wyłączone z analizy wnioskodawcy z powodu niewłaściwych punktów końcowych, tj. niedojrzałe dane dotyczące przeżycia całkowitego), Wu 2018 (badanie wyłączone z analizy wnioskodawcy z powodu niewłaściwych punktów końcowych – nieprawidłowości w przedstawionej medianie przeżycia), Liu 2019, Moro-Sibilot 2019 (KM OS krótsza niż te wskazane w badaniu PROFILE 1001), mimo że kryterium włączenia do analizy była zbieżność z punktami analizowanymi w badaniach dla entrektyntibu, czyli: „czas przeżycia wolnego od progresji choroby, czas przeżycia całkowitego, odpowiedź na leczenie, jakość życia, profil bezpieczeństwa”. Dodatkowo w analizie wnioskodawcy wykonano porównanie pośrednie uwzględniające nie tylko przeżycie całkowite, ale także przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu oraz obiektywną odpowiedź na leczenie. W ww. publikacjach raportowano ww. punkty końcowe (w tym w publikacji Landi 2020 również krzywe KM dla OS).</li> </ul> </li> </ul> <p>Niezrozumiałe jest także wyłączenie z analizy wnioskodawcy badań: Masuda 2019 i Mehta 2020 (z powodu niewłaściwej populacji – wyniki przedstawiono jedynie dla odpowiednio: 10 i 14 chorych), mimo że w kryteriach włączenia do analizy podano „badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.” W badaniach tych także oceniano punkty końcowe zgodne z kryteriami włączenia do przeglądu wnioskodawcy.”</p>	NIE	<p>Wnioskodawca wykluczył publikacje, które spełniały kryteria selekcji do przeprowadzonego przeglądu systematycznego w momencie planowania analizy statystycznej, natomiast powinien je wykluczyć na etapie przygotowywania analizy porównawczej.</p>
<p>„4) Przegląd systematyczny nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) charakterystyki grupy osób badanych (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia) – z w analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki populacji z badań STARTRK-1, STARTRK-2 oraz ALKA-372-001 obejmującej 161 pacjentów, umożliwiającej weryfikację zgodności populacji włączanej do badań z populacją wnioskowaną (spełniającą kryteria wskazane w projekcie ocenianego programu lekowego);</li> </ol>	NIE	<p>Ad. a) Przedstawiona charakterystyka pacjentów jest niewystarczająca, aby można było ją uznać za spełniającą kryteria wskazane w projekcie ocenianego programu lekowego, szczególnie pod względem stopnia zaawansowania choroby.</p> <p>Ad. b) Opisu „Punkty nieuwzględnione w analizie: wyniki inne niż przedstawione w ramach porównania pośredniego MAIC” nie można uznać za wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu dla komparatora.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
b) wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu dla komparatora (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia)."		
„5) Przegląd systematyczny nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w § 4 ust. 1 pkt 4 lit. c Rozporządzenia, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 lit. Rozporządzenia). Nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących, m.in. bezpieczeństwa kryzotylibu.”	<b>NIE</b>	Wnioskodawca nie uzupełnił AKL w zakresie wyników dla komparatora, tłumacząc, iż „(...) badania dla kryzotylibu oraz entrektylibu obejmują różne okresy obserwacji chorych, co w przypadku zestawienia wyników, może prowadzić do błędnych wniosków. Co istotne profil kryzotylibu jest dobrze znany (...)”. Powyższe, nie zmienia jednak faktu, że w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dostępnych szczegółowych wyników dotyczących, m.in. bezpieczeństwa kryzotylibu.

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### Informacje wstępne:

- brak uwag.

### Analiza problemu decyzyjnego:

- brak uwag.

### Analiza kliniczna:

- wnioskodawca pominął badania spełniające kryteria selekcji do przeglądu systematycznego – publikacje dot. komparatora zostały wykluczone na etapie analizy statystycznej;
- nie przedstawiono wszystkich danych charakteryzujących badania włączone do analizy wnioskodawcy – nie przedstawiono zestawienia parametrów poszczególnych badań włączonych do analizy zbiorczej oraz wykorzystanych do porównania pośredniego, które umożliwiłoby ocenę heterogeniczności pomiędzy nimi; nie przedstawiono stopnia i przyczyn ewentualnych niejednorodności we włączonych badaniach;
- nie przedstawiono zestawienia tabelarycznego danych dotyczących bezpieczeństwa komparatora;
- nie zapewniono dostępu do danych cząstkowych z przeprowadzonej analizy MAIC.

### Analiza ekonomiczna:

- W analizie wrażliwości nie uwzględniono zakresu zmienności niepewnych parametrów, tj. wartości minimalnych i maksymalnych z 95% CI dla oszacowanych HR dla OS i PFS.

### Analiza wpływu na budżet:

- Nie przedstawiono sposobu wyszukiwania, kryteriów wyboru źródeł danych, zalet i wad wykorzystanych źródeł oraz kryteriów doboru danych i metod ich analizowania przy szacowaniu populacji.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Chu 2020	Chu P., Antoniou M., Bhutani M.K. i in., Matching-adjusted indirect comparison: entrectinib versus crizotinib in ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer. <i>J Comp Eff Res.</i> 2020 Aug;9(12):861-876
Chu 2020, abstrakt	Chu P, et al., PCN18 Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of entrectinib versus crizotinib in patients with ROS1 non-small cell lung cancer (NSCLC): an updated analysis, Volume 23, SUPPLEMENT 2, S423-S424, December 01, 2020.
Chu 2020, poster	Chu P, et al., Matching adjusted indirect comparison (MAIC) of entrectinib versus crizotinib in patients with ROS1 non small cell lung cancer (NSCLC): an updated analysis, <a href="https://medically.roche.com/global/en/asset-viewer.3161fc64-7d1b-4f9a-a5c6-eacad1ab1a4f.qr.html?cid=slprxx2011onlcispor-eu2020">https://medically.roche.com/global/en/asset-viewer.3161fc64-7d1b-4f9a-a5c6-eacad1ab1a4f.qr.html?cid=slprxx2011onlcispor-eu2020</a>
Doebele 2019, abstrakt konferencyjny	Doebele R., Perez L., Trinh H. i in., P1.01-83: Comparative Efficacy Analysis Between Entrectinib Trial and Crizotinib Real-World ROS1 Fusion-Positive (ROS1+) NSCLC Patients, <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2019; 14(10S):S392
Drilon 2020	Drilon 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, <i>Lancet Oncol</i> 2019; 21(2):261–70
Dziadziuszko 2021	Dziadziuszko R., Krebs M.G., De Braud F. i in., 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.</i> 2021 Mar 1;JCO2003025
EMA 2020	CHMP assessment report, <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>
Roche 2020	Materiały niepublikowane ENTRECTINIB IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER HARBOURING A ROS1-FUSION, Systematic review, meta-analysis feasibility and matching-adjusted indirect comparison report, Mtech Access Limited for F. Hoffman – La Roche AG
Roche 2020a	Materiały niepublikowane, Strategy for reporting of ROS1 data
Shaw 2014	Shaw A.T., Ou S.-H.I., Bang Y.-J. i in., Crizotinib in ROS1-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer, <i>N Engl J Med</i> 2014; 371:1963-71
Shaw 2019	Shaw A.T., Riely G.J., Bang Y.-J. i in., Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001, <i>Annals of Oncology</i> 2019; 30:1121-1126

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AIOM 2019	Passiglia F, et al., Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines, <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2020 Feb;146:102858.
ASCO CCO 2020	Hanna NH, et al., Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update, <i>J Clin Oncol.</i> 2020 May 10;38(14):1608-1632.
ASCO CCO 2021	Hanna NH, et al., Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update, <i>J Clin Oncol.</i> 2021 Mar 20;39(9):1040-1091.
ESMO 2017	Postmus PE, et al., Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Ann Oncol.</i> 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21.
ESMO 2018	Planchard D, et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018.
ESMO 2020	Planchard D, et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee <a href="https://www.esmo.org/content/download/227453/3874538/1/ESMO-CPG-mNSCLC-18SEPT2019.pdf">https://www.esmo.org/content/download/227453/3874538/1/ESMO-CPG-mNSCLC-18SEPT2019.pdf</a>
G-BA 2021	Gemeinsamer Bndesausschuss, Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Entrectinib (ROS1-positive, Advanced Non-small Cell Lung Cancer), 18 February 2021



NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Niedrobnokomórkowy rak płuc (NSCLC), wersja 1.2021 – 25 listopada 2020 r.
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer, version 4.2021 – March 3, 2021
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence, Entrectinib for treating ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer, Technology appraisal guidance, Published: 12 August 2020
NICE 2021	NICE guideline NG122, Lung cancer: diagnosis and management, NICE 2021 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng122">https://www.nice.org.uk/guidance/ng122</a>
PBAC 2020	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting, ENTRECTINIB, Capsule 200 mg, Rozlytrek
pERC 2021	pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC), Final Recommendation for Entrectinib (Rozlytrek) for ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer, pERC Meeting: December 17, 2020; Early Conversion: January 27, 2021
PTOK 2019	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. Oncol Clin Pract 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056.
SEOM 2019	Majem M, et al., SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018), Clin Transl Oncol. 2019 Jan;21(1):3-17.
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium, Advice – entrectinib 100 mg and 200 mg hard capsules (Rozlytrek), 4 December 2020

#### Pozostałe publikacje

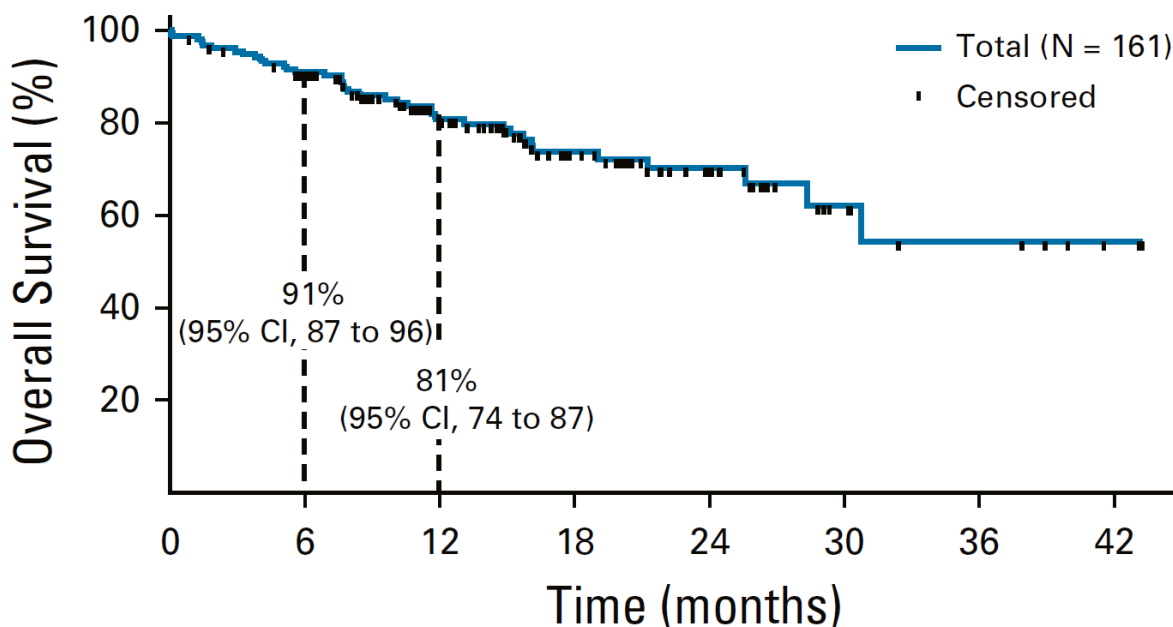
AWA OT.4331.6.2017	Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)” Analiza weryfikacyjna, 05.01.2018. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT.4331.6.2017_XALKORI_[kryzotynib]_ROS1_2018.01.05.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT.4331.6.2017_XALKORI_[kryzotynib]_ROS1_2018.01.05.pdf</a>
ALEX	A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants (ALEX), <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075840">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075840</a>
AWMSG 2020	Excluded due to NICE appraisal – Entrectinib (Rozlytrek), 29/06/2020 <a href="https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/entrectinib-rozlytrek/">https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/entrectinib-rozlytrek/</a>
CADTH 2021	CADTH DRUG REIMBURSEMENT REVIEW, Pharmacoeconomic Report, ENTRECTINIB (ROZLYTREK), January 27, 2021
ChPL Navelbine	Charakterystyka Produktu Leczniczego Navelbine, Rejestr Produktów Leczniczych, ostatnia aktualizacja: 10.2019 r. (10 mg/ml) i październik 2019 (20 i 30 mg)
ChPL Rozlytrek	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozlytrek, European Medicines Agency, last updated: 27/10/2020
ChPL Xalkori	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalkori, European Medicines Agency, last updated: 28/10/2020
Dane DGL (VI.2020 r.)	Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (czerwiec 2020 r.)
EMA RMP 2020	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>
ERG 2019	National Institute for Health and Care Excellence, Single Technology Appraisal Entrectinib for treating ROS1 fusion positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [ID1541], Committee Papers, 2019
FDA Rozlytrek 2019	Food and Drug Administration, Rozlytrek (entrectinib) label, 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>
KRN 2020	Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A, Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2018 roku. Cancer in Poland in 2018, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2020.
Labbe 2016	Labbe C. et al., Real-World EQ5D Health Utility Scores for Metastatic Lung Cancer Patients by Molecular Alteration and Response to Therapy, Clinical Lung Cancer, 2016, 18(4):388-395

PGRP 2019		Nojszewska E (red.), Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze, Polska Grupa Raka Płuca, Innowo 2019
PROFILE 1007		Blackhall F., et al., Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2014 Nov;9(11):1625-33. doi: 10.1097/JTO.0000000000000318.
Sivignon 2020		Sivignon M., et al., Cost-effectiveness of alectinib compared to crizotinib for the treatment of first-line ALK+ advanced non-small-cell lung cancer in France, PLoS ONE, 2020, 15(1):e0226196
Sprawozdanie (IV.2019 r.) / Uchwała Rady NFZ 2020	NFZ	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 roku, <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-62020iii.6527.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-62020iii.6527.html</a>
Sprawozdanie (IV.2020) / Uchwała Rady NFZ 2021	NFZ	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 roku, <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-52021iv.6555.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-52021iv.6555.html</a>
statystyki NFZ		Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia ze statystykami dotyczącymi programów lekowych <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms">https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms</a>
Wojas-Krawczyk 2020		Wojas-Krawczyk K, Jasielski P, Krawczyk P, et al. Analysis of ROS1 gene rearrangement incidence among NSCLC patients with fluorescent in situ hybridization technique. Oncol Clin Pract 2020; 16.
Wu 2018		Wu Y.L., Yang J.C., Kim D.W. i in., Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, J Clin Oncol. 2018; 36(14):1405-1411
Wytyczne AOTMiT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016
Zarządzenie NFZ dot. ambulatoryjnej opieki specjalistycznej	NFZ dot. opieki specjalistycznej	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie NFZ dot. chemioterapii	NFZ dot. chemioterapii	Zarządzenie nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
Zarządzenie NFZ dot. programów lekowych	NFZ dot. programów lekowych	Zarządzenie Nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
ZN 2021		Zorgverzekeraars Nederland, Pakketadvies sluisgeneesmiddel entrectinib (Rozlytrek) <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-entrectinib-rozlytrek">https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-entrectinib-rozlytrek</a>

## 15. Załączniki

### 15.1. Wykresy Kaplana-Meiera dot. PFS i OS z badań dla ENT i KRYZ

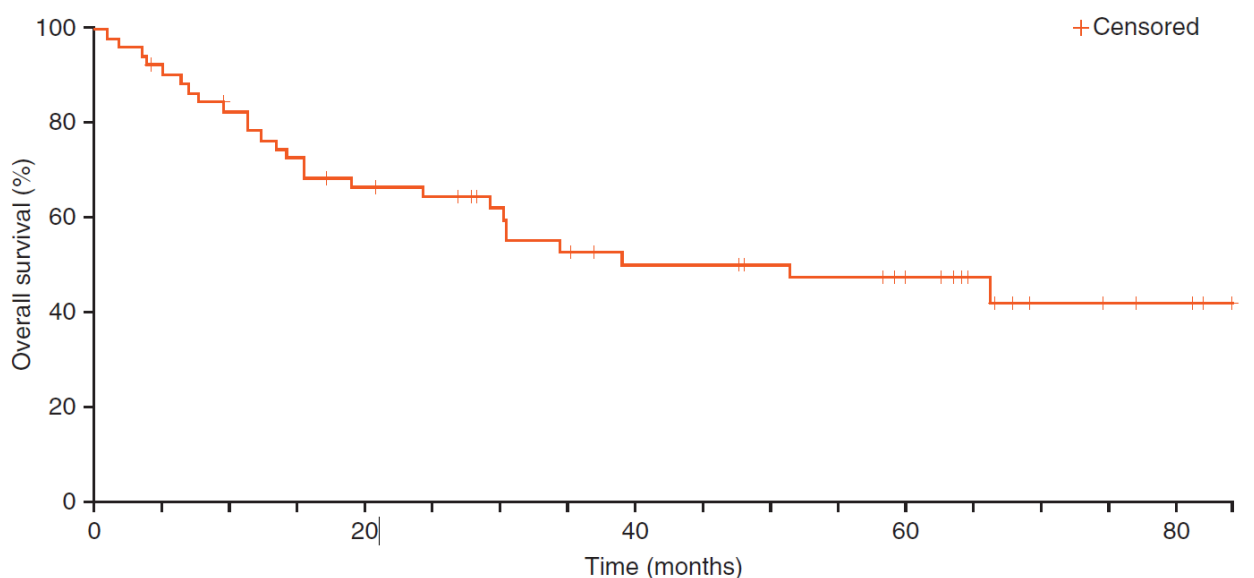
Poniższe wykresy Kaplana-Meiera dot. OS i PFS przedstawiono na podstawie publikacji Dziadziuszko 2021 (ENT) i Shaw 2019 (KRYZ).



No. at risk

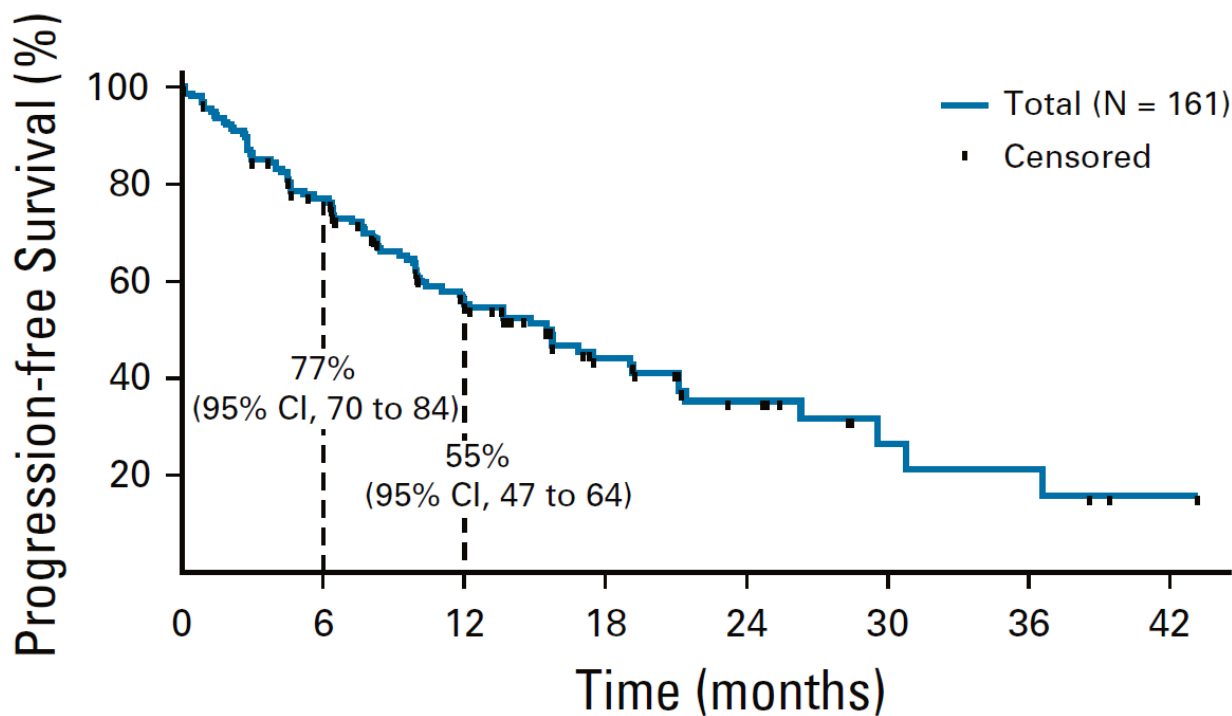
Total	161	149	136	110	86	68	50	35	25	14	10	6	6	4	2
-------	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---

Ryc. 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w analizie zbiorczej pacjentów otrzymujących ENT [Dziadziuszko 2021]



No. at risk	53	48	42	37	33	31	27	23	20	20	18	17	13	9	5	4	3	0
-------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---

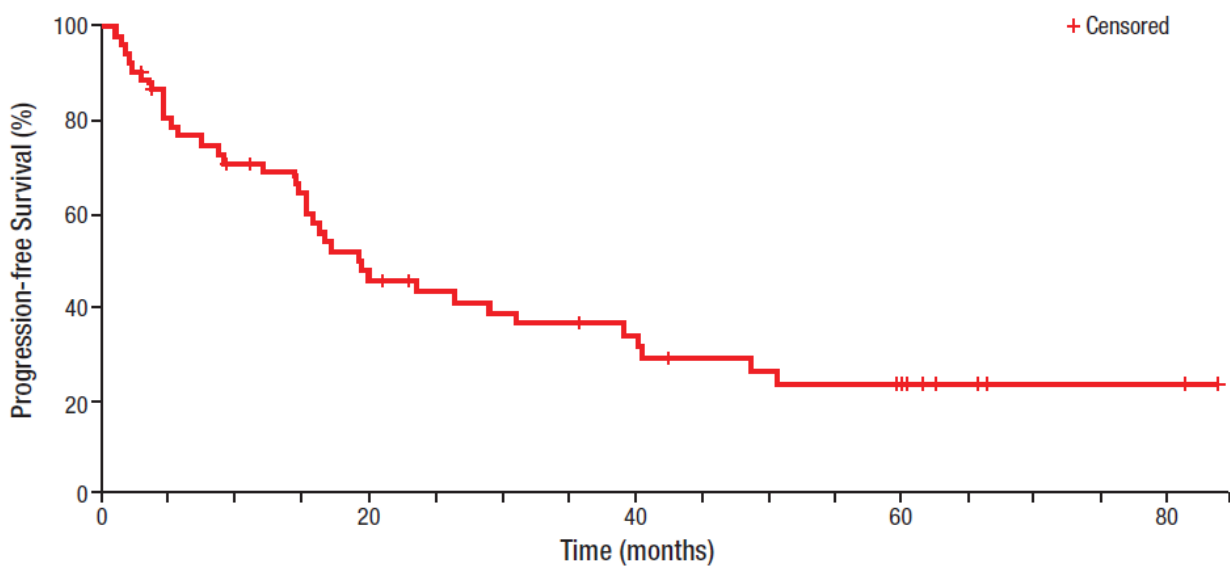
Ryc. 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w grupie pacjentów otrzymujących KRYZ [Shaw 2019]



No. at risk

Total 161 131 112 85 60 46 31 23 15 9 5 4 4 2 1

Ryc. 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w analizie zbiorczej pacjentów otrzymujących ENT [Dziadziuszko 2021]



No. at risk 53 41 35 31 22 19 17 16 14 11 10 9 7 4 2 2 2 0

Ryc. 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w grupie pacjentów otrzymujących KRYZ [Shaw 2019]

## 15.2. Analizy wnioskodawcy

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rozlytrek stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2020 r., wersja 1.0;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Rozlytrek stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2021 r., wersja 1.1;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Rozlytrek stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2021 r., wersja 1.1;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Rozlytrek stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2021 r., wersja 1.1;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Rozlytrek stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Warszawa, 2020 r., wersja 1.0.