



IGNORANTIA NOCET

Vitrakvi® (larotrektytib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Bayer Sp. z o.o.

Warszawa, 14.10.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 14 października 2021 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.42.2021.PZ.3 z dnia 22 września 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 8 marca 2021 r.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	11
Streszczenie	19
1. Cel analizy.....	25
2. Metodyka.....	25
2.1. Ocena jakości badań.....	27
2.2. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	28
3. Przegląd systematyczny dla interwencji badanej	28
3.1. Źródła danych	28
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	29
3.3. Strategia wyszukiwania	29
3.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	31
3.5. Badania włączone	34
3.5.1. Opracowania wtórne	37
3.5.2. Badania pierwotne	37
3.5.3. Ekstrakcja danych	53
3.5.4. Dodatkowe publikacje.....	53
4. [REDACTED]	54
4.1. Źródła danych	55
4.2. Selekcja odnalezionych badań.....	56
4.3. Strategia wyszukiwania	56

4.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	57
4.5. Badania włączone	59
4.5.1. [REDACTED]	60
4.5.2. Charakterystyka badań włączonych	89
4.5.3. Ocena homogeniczności badań włączonych	90
4.5.4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	91
4.5.5. Punkty końcowe	91
4.6. Ekstrakcja danych.....	99
5. Ocena skuteczności larotrektytibu.....	99
5.1. Przeżycie całkowite.....	101
5.1.1. Zgon	102
5.2. PFS.....	102
5.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	102
5.2.2. Częstość przeżycia wolnego od progresji choroby	103
5.3. Odpowiedź na leczenie	106
5.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	106
5.3.2. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	122
5.3.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	123
5.4. Zmiany docelowe	127
6. Ocena skuteczności larotrektytibu względem komparatorów	127
6.1. Przeżycie całkowite.....	128


6.2. PFS.....	129
6.3. Odpowiedź na leczenie	131
7. Ocena bezpieczeństwa larotrektynybu	137
7.1. Ciężkie działania niepożądane	138
7.2. Działania niepożądane	138
7.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane	142
7.4. Zdarzenia niepożądane.....	144
7.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem	144
7.4.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	144
7.4.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) 	146
7.4.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego	146
7.4.5. Zaburzenia układu immunologicznego.....	149
7.4.6. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania.....	149
7.4.7. Zaburzenia psychiczne	151
7.4.8. Zaburzenia układu nerwowego	152
7.4.9. Zaburzenia oka	153
7.4.10. Zaburzenia ucha i błędnika.....	154
7.4.11. Zaburzenia serca	154
7.4.12. Zaburzenia naczyniowe	154
7.4.13. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	155
7.4.14. Zaburzenia żołądka i jelit	156

7.4.15. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.....	158
7.4.16. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	160
7.4.17. Zaburzenia nerek i dróg moczowych	162
7.4.18. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	162
7.4.19. Badania diagnostyczne	165
7.4.20. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	166
8. Ocena bezpieczeństwa komparatorów	167
8.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane	167
8.2. Zdarzenia niepożądane.....	168
9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	175
9.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL.....	176
9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	176
9.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	181
9.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych	183
9.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Planie zarządzania ryzykiem.....	185
9.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	188
9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports	189
9.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	190
10. Ograniczenia.....	192
11. Podsumowanie i wnioski końcowe	192
12. Dyskusja	199

13. Załączniki	206
13.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	
207	
13.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych (larotrektytib).....	211
13.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych (larotrektytib)	211
13.4. [REDACTED]	
[REDACTED]	212
13.4.1. NDRP	212
13.4.2. Rak ślinianki	213
13.4.3. Czerniak	214
13.4.4. Rak jelita i rak wyrostka.....	215
13.4.5. Mięsak tkanek miękkich (GIST)	216
13.4.6. Mięsak tkanek miękkich (inne niż GIST)	216
13.4.7. Mięsak tkanek miękkich (dzieci) i IFS	217
13.4.8. Mięsak kości	219
13.4.9. Rak piersi	220
13.4.10. Rak dróg żółciowych.....	221
13.4.11. Guzy OUN/glejaki	222
13.4.12. Rak trzustki.....	223
13.4.13. Rak tarczycy	224
13.5. [REDACTED]	
[REDACTED]	225
13.5.1. NDRP	225

13.5.2. Rak ślinianki	226
13.5.3. Czerniak.....	227
13.5.4. Rak jelita i rak wyrostka.....	227
13.5.5. Mięsak tkanek miękkich (GIST)	228
13.5.6. Mięsak tkanek miękkich (inne niż GIST)	229
13.5.7. Mięsak tkanek miękkich (dzieci) i IFS	230
13.5.8. Rak piersi.....	231
13.5.9. Mięsak kości.....	232
13.5.10. Rak dróg żółciowych.....	234
13.5.11. Guzy OUN/glejaki	235
13.5.12. Rak trzustki.....	236
13.5.13. Rak tarczycy	237
13.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy....	238
13.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	241
13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – larotrektytib	
243	
13.8.1. Badanie LOXO-TRK-14001.....	243
13.8.2. Badanie SCOUT.....	249
13.8.3. Badanie NAVIGATE.....	254
13.8.4. [REDACTED]	259
13.8.5. [REDACTED]	264

13.9.	[REDACTED]	268
13.10.	Charakterystyki badań pierwotnych dla komparatorów	273
13.10.1.	NDRP	273
13.10.2.	Rak ślinianki	307
13.10.3.	Czerniak	310
13.10.4.	Rak jelita i rak wyrostka	316
13.10.5.	Mięsak tkanek miękkich (GIST)	320
13.10.6.	Mięsak tkanek miękkich (inne niż GIST)	322
13.10.7.	Mięsak tkanek miękkich (dzieci) i IFS	327
13.10.8.	Rak piersi	329
13.10.9.	Rak dróg żółciowych	338
13.10.10.	Guzy OUN/glejaki	342
13.10.11.	Rak trzustki	348
13.10.12.	Rak tarczycy	352
13.11.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	360
13.12.	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	366
13.12.1.	Badania wykluczone – przegląd dla interwencji	366
13.12.2.	[REDACTED]	376
13.12.3.	Badania pierwotne (wykluczone) – komparatory	399
13.13.	Ocena skuteczności komparatorów – szczegółowe zestawienia danych	445

13.13.1.	OS.....	445
13.13.2.	PFS.....	449
13.13.3.	Odpowiedź na leczenie	453
13.14.	Ocena bezpieczeństwa komparatorów – szczegółowe zestawienia danych	464
13.14.1.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	464
13.14.2.	Zdarzenia niepożądane.....	466
13.15.	Skale oceny jakości badań	477
13.16.	Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	484
13.17.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	485
14.	Spis tabel	487
15.	Spis rysunków	495
16.	Bibliografia.....	497
16.1.	Publikacje dotyczące metodyki i badania włączone – przegląd dla interwencji 497	
16.2.		499
16.3.	Badania pierwotne (włączone) – komparatory	504

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
18F-FDG	ang. fludeoxyglucose 18F – 18F – fluorodeoksyglukoza
1R	badanie jednoramienne
5-FU	5-fluorouracyl
5-HT3	receptory 5-hydroksytryptaminy typu 3
ab	ang. abstract – abstrakt
ADRReports	ang. European database of suspected adverse drug reaction reports – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AED	ang. Adult Equivalent Dose – równoważna dawka dla dorosłych
AE	ang. adverse event – zdarzenie niepożądane
AESI	ang. adverse events of special interest – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu
AFAP1	ang. Actin Filament Associated Protein 1 – białko zasocjowane z filamentami aktyny
AGTBP1	ang. ATP/GTP Binding Protein 1 - białko wiążące ATP/GTP 1
AI	schemat: doksorubicyna + ifosfamid
ALAT, ALT	aminotransferaza alaninowa
ALK	ang. anaplastic lymphoma kinase – anaplastyczna kinaza chłoniaka
ANC	ang. Absolute neutrophil count – Bezwzględna liczba neutrofilii
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARHGEF2	ang. Rho/Rac Guanine Nucleotide Exchange Factor 2 – czynnik wymiany nukleotydu typu 2
ARNT2	ang. Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator 2 – białko translokacyjne wiążące jądrowy receptor dla węglowodorów aromatycznych typu 2
ASCO	ang. American Society of Clinical Oncology – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT, AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATE	atezolizumab
ATP1A4	ang. ATPase Na ⁺ /K ⁺ Transporting Subunit Alpha 4 – ATPaza Na ⁺ /K ⁺ transportująca podjednostkę alfa 4
AUC	ang. Area under the Curve – pole pod krzywą stężenia leku we krwi
AWE	awelumab
b/d	brak danych
BCR	ang. breakpoint cluster region – ściśle określone miejsce złamań na chromosomie
BCRP	ang. breast cancer resistance protein – białko oporności raka piersi
BEW	bewacyzumab
BID	łac. bis in die – dwa razy dziennie
BMI	ang. body mass index – wskaźnik masy ciała

Skrót	Rozwinięcie
BRAF	ang. B-Raf Proto-oncogene, Serine/Threonine Kinase – protoonkogenna kinaza serynowo-treoninowa
BSA	ang. Body Surface Area – powierzchnia ciała
BSC	ang. best supportive care – najlepsze leczenie wspomagające
CEV	schemat: karboplatyna + etopozyd + winkrystyna
CFS	ang. cerebrospinal fluid – płyn mózgowo - rdzeniowy
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. confidence interval – przedział ufności
CIL	cylengityd
CIS	cisplatyna
CLIA	ang. Clinical Laboratory Improvement Amendments – certyfikacja klinicznego laboratorium na terenie USA
CLIP1	ang. CAP-Gly Domain Containing Linker Protein 1 – domena CAP-Gly zawierająca białko linkera 1
CR	ang. complete response – odpowiedź całkowita
CSR (dane od Wnioskodawcy)	Dokumenty zawierające zestawienia danych z CSR dla daty odcięcia danych na 15.07.2019 r.
CT	ang. computed tomography – tomografia komputerowa
CTC	ang. Common toxicity Criteria – ogólne kryteria toksyczności
CTCAE	ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events – kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych
CTLA-4	ang. cytotoxic T cell antigen 4 – cytotoksyczny antygen komórek T4
CTRC	ang. chymotrypsin C – chymotrypsyna C
CYKLO	ang. cyclophosphamide – cyklofosfamid
DAK	dakarbazylna
DCR	ang. disease control rate – wskaźnik kontroli choroby
DDR2	ang. Discoidin Domain Receptor 2 – 2. receptor domeny dyskoidyny
DIAPH1	ang. Diaphanous Related Formin 1 – białko efektorowe białek z rodziny Rho
DIPG	ang. Diffuse intrinsic pontine glioma – wewnętrzny glejak pontonowy
DLG2	ang. Discs Large MAGUK Scaffold Protein 2 – tarcze duże homologu 2
DLT	and. Dose-Limiting Toxicity – toksyczność ograniczająca dawkę
DOC	docetaksel
DOR	ang. duration of response – czas trwania odpowiedzi na leczenie
DOX	doksorubicyna
ECOG PS	ang. Eastern Cooperative Oncology Group Scale of Performance Status – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	ang. Epidermal Growth Factor Receptor – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu
EIAED	ang. Enzyme-inducing antiepileptic – leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy
EKG	elektrokardiografia

Skrót	Rozwinięcie
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska ds. Agencja Leków
EML1, EML4	ang. EMAP Like 1, EMAP Like 4 – proteina kodowana przez gen EML
EPAR	ang. European public assessment report – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ePAS4	ang. extended Primary Analysis Set 4 – zestaw danych dla łącznie 164 chorych, dla których w niniejszej analizie przedstawiono dane zebrane do 15.07.2019 r.
EPI	epirubicyna
EPS15	ang. Epidermal Growth Factor Receptor Pathway Substrate 15 – ścieżka sygnałowa receptora naskórkowego czynnika wzrostu
ERL	erlotynib
ERMS	ang. embryonal rhabdomyo-sarcoma – mięsak komórek prążkowanych
ETO	etopozyd
ETV6	ang. ETS translocation variant gene 6 – gen należący do rodziny transkrypcyjnych ETS
EURACAN	ang. EUropean RAre CANcers – Europejska sieć referencyjna ds. rzadkich nowotworów złośliwych u dorosłych (guzy lite)
EWE	ewerolimus
FA	ang. folic acid – kwas foliowy
FDA	ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FOLFIRINOX	schemat: fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan + oksaliplatyna
G-CSF	ang. granulocyte colony-stimulating factor – ludzki czynnik wzrostu granulocytów
GCP	ang. Good Clinical Practice – dobra praktyka kliniczna
GD	schemat: Gemcytabina + docetaksel
GEM	gamcytabina
GGN	górna granica normy
GIST	ang. Gastrointestinal Stromal Tumor – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
GKAP1	ang. G Kinase Anchoring Protein 1 – białko kotwiczące kinazę
GMI	ang. growth modulation index – wskaźnik modulacji wzrostu
GNAQ	ang. G Protein Subunit Alpha Q – białko G _q
GON4L	ang. Gon-4 Like – gen kodujący białko
gp100	glikopeptydowa szczepionka
HCQ	ang. hydroksychloroquine – hydroksychlorochina
HER2	ang. human epidermal growth factor receptor 2 – ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu
HIV	ang. human immunodeficiency virus – ludzki wirus niedoboru odporności
HLA-A*0201	ang. human leukocyte antigen – ludzki antygen leukocytowy
HR	ang. hazard ratio – hazard względny
HRQoL	ang. health-related quality of life – jakość życia związana ze zdrowiem
Hsp27	ang. Heat shock protein 27 – białko szoku cieplnego 27

Skrót	Rozwinięcie
i.v.	łac. intravenous – dożylnie
IDH1, IDH2	ang. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 – dehydrogenaza izocitratu 1 i 2
IFS	ang. infantile fibrosarcoma – włóknakiomęsak typu niemowlęcego
IPI	ipilimumab
IQGAP1	ang. IQ Motif Containing GTPase Activating Protein 1 – białko sygnałowe, substrat FAK
IQR	ang. interquartile range – przedział międzykwartyłowy
IRI	iryntekan
IRC	ang. Independent Review Committee – niezależna komisja oceniająca
IRF2BP2	ang. Interferon Regulatory Factor 2 Binding Protein 2 – Białko 2 wiążące czynnik 2 regulujący interferon
IVA	schemat: ifosfamid + winkrystyna + daktynomycyna
IVR, IVRS	ang. Interactive Voice Response System – interaktywny system reagowania głosowego
IWR, IWRS	ang. Interactive Web Response System – interaktywny system reagowania internetowego
KAP	kapecytabina
KARBO	karboplatyna
KCTD8, KCTD16	ang. Potassium Channel Tetramerization Domain Containing 8, Potassium Channel Tetramerization Domain Containing 16 – domena tetramerizacji kanału potasowego zawierająca 8/16
KPS	ang. Karnofsky Performance Status – Status wydajności Karnofsky'ego
kw	ang. key words – słowa kluczowe
LAR	larotrektytib
LEN	lenwatynib
LEU	leukoworyna
LOM	lomustyna
LMNA	ang. Lamin A/C – lamina A/C
MASC	ang. mammary analogue secretory carcinoma – analog wydzielniczego raka sutka
MBC	ang. metastatic breast cancer – rak piersi z przerzutami
MeSH	ang. Medical Subject Headings
MD	ang. mean difference – wskaźnik różnicy średnich
MGMT	ang. O6-methylguanine-DNA methyltransferase – metylotransferaza-O6-metyloguaniny
MRI	ang. magnetic resonance imaging – rezonans magnetyczny
MTC	ang. Medullary thyroid carcinoma – rak rdzeniasty tarczycy
MTD	ang. Maximum Tolerated Dose – maksymalna dawka tolerowana
mTOR	ang. mammalian target of rapamycin – kinaza celu rapamycyny u ssaków
MZ	Minister Zdrowia
nal-IRI	iryntekan liposomalny
n/d	nie dotyczy
NCI	ang. National Cancer Institute – Narodowy Instytut Nowotworów

Skrót	Rozwinięcie
NCI-CTCAE	ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events – wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych według National Cancer Institute
NFASC	ang. Neurofascin – neurofascyna
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIN	nintedanib
NIW	niwolumab
NNH	ang. number needed to harm – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jedno dodatkowe działanie niepożądane
NNT	ang. number needed-to-treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. Newcastle-Ottawa Scale – Newcastle Ottawa skala
NDRP	ang. non-small cell lung carcinoma – niedrobnokomórkowy nowotwór płuca
NTRK	ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase – gen kinazy tyrozynowej dla neurotrofin
NYHA	ang. New York Heart Association – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OATP1B1	ang. Organic Anion Transporter Protein B1 – polipeptydy transportujące aniony organiczne B1
OBS	okres obserwacji
OR	ang. odds ratio – iloraz szans
ORR	ang. overall response rate – odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem
OS	ang. overall survival – przeżycie całkowite
ot	ang. original title – tytuł oryginalny
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OXA	oksaliplatyna
p.o.	łac. per os – doustnie
P-gp	ang. glycoprotein P – glikoproteina P
PAS	ang. primary analysis set – populacja z udokumentowaną fuzją NTRK obejmująca chorych na guzy lite z wykluczeniem guzów OUN i co najmniej jedną zmianą mierzalną ocenianą przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 obejmująca pierwszych 55 chorych włączonych do programu badawczego dla LAR (w niniejszym raporcie przedstawiono jako uzupełniające dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 32,5 mies.)
PAZ	pazopanib
PBRER	ang. The Periodic Benefit-Risk Evaluation Report – okresowy raport oceny stosunku korzyści do ryzyka
PCR	ang. polymerase chain reaction – łańcuchowa reakcja polimerazy
PCV	schemat: Prokarbazyna + lomustyna + winkrystyna
PD	ang. progressive disease – progresja choroby
PD-1, PD-L1	ang. programmed death receptor 1, tumor programmed death-ligand 1 – receptor programowanej śmierci 1
PDE4DIP	ang. Phosphodiesterase 4D Interacting Protein – białko wchodzące w reakcję z fosfodiesterazą 4D

Skrót	Rozwinięcie
PEGPH20	ang. PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase – pegylowana rekombinowana ludzka hialuronidaza
PEM	pemetreksed
PET	ang. positron emission tomography – pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. progression-free survival – przeżycie wolne od progresji choroby
PFU	ang. plaque-forming unit – jednostka do tworzenia płytki nazębnej
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PK	ang. pharmacokinetics – farmakokinetyka
PLC	placebo
PLEKHA6	ang. Pleckstrin Homology Domain Containing A6 – domena homologiczna do plekstryny
PPL	ang. periplakin – periplakina
PR	ang. partial response – częściowa odpowiedź
PRO	prokarbazyna
PRDX1	ang. Peroxiredoxin 1 – peroksyredoksyna 1
PRpc	ang. The cellular prion protein – komórkowe białko prionowe
PRISMA	ang. Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. Periodic Safety Update Report – okresowy raport o bezpieczeństwie
PXR	ang. pregnane X receptor – receptor jądrowy
q3w	ang. every 3 weeks – co 3 tygodnie
QD	łac. quaque die – raz dziennie
QTc	skorygowany odstęp QT
RANO	ang. Response Assessment in Neuro-Oncology – ocena odpowiedzi na leczenie w neuroonkologii
RAI	ang. radioactive iodine – jod radioaktywny
RBPMS	ang. RNA Binding Protein, MRNA Processing Factor – białko wiążące RNA, czynnik przetwarzający MRNA
RCT	ang. randomized controlled trial – randomizowane kontrolowane badania kliniczne
RD	ang. risk difference – różnica ryzyka
RECIST	ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe/kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych
REG	regorafenib
RMP	ang. Risk-management plan – plan zarządzania ryzykiem
RR	ang. relative risk – ryzyko względne
RT	ang. radiotherapy – radioterapia
SAEs	ang. serious adverse events – ciężkie zdarzenia niepożądane
SAS3	ang. Supplementary Analysis Set 3 – zestaw danych obejmujący 24 chorych (dzieci i dorośli z pierwotnymi guzami OUN), dla których przedstawiono w niniejszej analizie dane zebrane do 15.07.2019 r.
sCR	ang. surgical complete response – całkowita odpowiedź chirurgiczna

Skrót	Rozwinięcie
SD	ang. stable disease – stabilizacja choroby
SD	ang. standard deviation – odchylenie standardowe
SOR	sorafenib
SQSTM1	ang. Sequestosome 1 – sekwestom 1
SPECC1L	ang. Sperm Antigen With Calponin Homology And Coiled-Coil Domains 1 Like – Antygen nasienia z homologią kalponiny i domenami zwojowymi
STRN	ang. Striatin – striatyna
STS	ang. soft tissue sarcoma – mięsak tkanek miękkich
T _{1/2}	czas półtrwania
TAL	talimogen
TEAE	ang. Treatment emergent adverse events – zdarzenia niepożądane zależne odnotowane w trakcie leczenia
TEM	temozolomid
TFG	ang. tumor front grading – ocena frontu guza
ti	ang. title – tytuł
TIP	tipiracyl
TK	tomografia komputerowa
TKI	ang. tyrosine kinase inhibitor – inhibitor kinazy tyrozynowej
tn	ang. trade name – nazwa handlowa
TNS3	ang. Tensin 3 – tensyna 3
TPM3, TPM4	ang. tropomyosin alpha-3, tropomyosin alpha-4
TRA	trabectedyna
TRAF2	ang. TNF Receptor Associated Factor 2 – czynnik 2. związany z receptorem TNF
TRI	trifurydyna
TRIM63	ang. Tripartite Motif Containing 63
TRK, TRKA, TRKB, TRKC	receptory kinazy receptora tropomyozyny
TSH	ang. Thyroid-Stimulating Hormone – Hormon Tyreotropowy
TTP	ang. time to progression – czas do progresji choroby
UGT	ang. Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase – urydyna 5'-difosfoglukuronozylotransferazy
UICC	fr. Union internationale contre le cancer – Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VA	schemat: winkrystyna + daktynomycyna
VAC	schemat: winkrystyna + daktynomycyna + cyklofosfamid
VEGF	ang. Vascular endothelial growth factor – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego
VEGFR	ang. Vascular endothelial growth factor receptor – receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego
VIDE	schemat: winkrystyna + ifosfamid + doksorubicyna + etopozyd

Skrót	Rozwinięcie
VIE	schemat: winkrystyna + ifosfamid + etopozyd
VTC	schemat: winkrystyna + topotekan + cyklofosfamid
WAN, WEN	wandetanib
WIN	winorelbina
WHO	ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Vitrakvi® (larotrektytib), stosowanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w Analizie problemu zdrowotnego. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.

POPULACJA	Dorośli oraz dzieci i młodzież z guzami litymi, które wykazują fuzję genu NTRK, są miejscowo zaawansowa
INTERWENCJA	Larotrektytib (Vitrakvi®) Dawkowanie zgodnie z ChPL Vitrakvi®: <i>Dorośli:</i> 100 mg dwa razy na dobę, do wystąpienia progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptow <i>Dzieci i młodzież:</i> 100 mg/m ² dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę, do wystąpienia progresji c

<p>KOMPARATOR</p>	<p>Interwencje zdefiniowane w APD jako komparatory dla larotrektytibu (dawkowanie zgodne z Charakterystyką)</p> <p>[Redacted text]</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (w tym ORR, DCR, CR, PR, SD i PD); • OS; • PFS; • profil bezpieczeństwa
<p>METODYKA</p>	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz) Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) Publikacje w językach: polskim, angielskim Publikacje pełnotekstowe</p>
<p>BADANIA WŁĄCZONE (larotrektytib)</p>	<p>Opracowania wtórne: przeglądy systematyczne <i>Chu 2020</i> i <i>Pollack 2021</i></p>

¹ szczegółowe dane o dawkowaniu poszczególnych interwencji przedstawiono w APD, w rozdziale dotyczącym komparatorów



	<p>Badania pierwotne dla LAR – badanie eksperymentalne, jednoramienne tworzące program badawczy dla ar</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie <i>LOXO-TRK-14001</i>; • badanie <i>NAVIGATE (LOXO-TRK-15002)</i>; • badanie <i>SCOUT (LOXO-TRK-15003)</i>. <p>Wyniki przedstawiono łącznie dla chorych uczestniczących we wszystkich badaniach dla LAR na podstawie Uzupełniająco przedstawiono dane z 2 abstraktów konferencyjnych (Brose 2021 oraz Laetsch 2021), w któr</p>
<p>BADANIA WŁĄCZONE (komparatory)³</p>	<p>Badania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NDRP: 23 badania • Rak ślinianki: 2 badania • Czerniak: 5 badań • Rak jelita i rak wyrostka: 3 badania • Mięsak tkanek miękkich (GIST): 1 badanie • Mięsak tkanek miękkich (inne niż GIST): 5 badań • Mięsak tkanek miękkich u dzieci i IFS: 1 badanie • Rak piersi: 7 badań • Rak dróg żółciowych: 2 badania • Guzy OUN/glejaki: 5 badań • Rak trzustki: 2 badania • Rak tarczycy: 5 badań
<p>SKUTECZNOŚĆ</p>	<p>Zgromadzone wyniki świadczą jednoznacznie o znacząco wyższej skuteczności LAR w porównaniu z komp</p> <p>[Redacted content]</p>

<p>BEZPIECZEŃSTW O</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTW A</p>	<p>Dodatkowa analiza bezpieczeństwa dla LAR została przeprowadzona na podstawie ChPL Vitrakvi®, EMA i FDA. Wykazano że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie, nudności, wymioty, zwiększenie zmęczenia. W dokumentach wskazano na ryzyko wystąpienia neurologicznych działań niepożądanych oraz zalecono monitorowanie. Wykazano, że profil bezpieczeństwa LAR u dzieci i młodzieży (<18 lat) jest spójny w zakresie rodzajów zgłaszanych działań niepożądanych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Analiza porównawcza larotrektyntibu stosowanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litych zdrowotnych takich jak przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby czy odpowiedź na leczenie. Należy podkreślić, że z punktu widzenia aktualnej praktyki klinicznej leczenia guzów litych uzyskane wyniki nieoperacyjny, którego resekcja mogłaby doprowadzić do znacznego pogorszenia stanu zdrowia) nie jest m. Analiza profilu bezpieczeństwa larotrektyntibu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest zgodna z profilem bezpieczeństwa larotrektyntibu. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania larotrektyntibu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie larotrektyntibu w praktyce klinicznej.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań), celem analizy klinicznej dla leku Vitrakvi® (larotrektytib) stosowanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.



2. Metodyka

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

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w Analizie problemu decyzyjnego;
-

- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w Analizie problemu decyzyjnego;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

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

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:

-
- opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/ równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

2.1. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów spełniających kryterium populacji i interwencji oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 13.15 przedstawiono wzory skal.

2.2. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

[Redacted text]

W procesie ekstrakcji danych korzystano w programu Microsoft Excel 2016. [Redacted text]

[Redacted text]

3. Przegląd systematyczny dla interwencji badanej

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa larotrektyntibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne:

EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁴ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.4.

3.3. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (larotrektytib). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do populacji czy komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, a w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji

⁴ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio All fields i All text).

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

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla larotrektyntibu w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z dowolnym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.3.

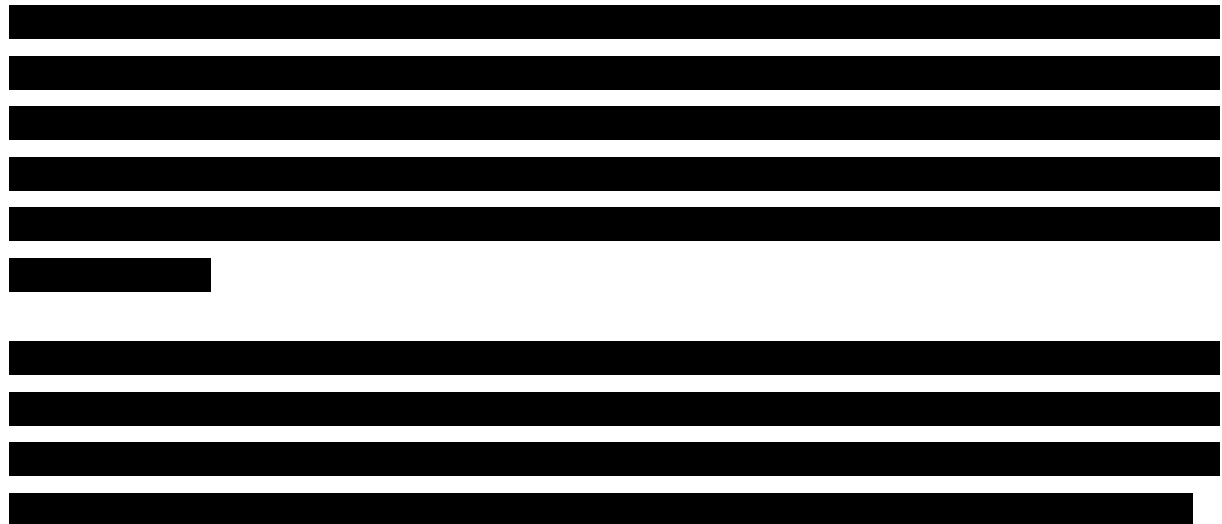
3.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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



Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Etap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli oraz dzieci i młodzież z guzami litymi, które wykazują fuzję genu NTRK, są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz nie mają zadowalających opcji leczenia.	Nie zgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	Larotrektytib (Vitrakvi®) Dawkowanie zgodnie z ChPL Vitrakvi®: Dorośli: 100 mg dwa razy na dobę, do wystąpienia progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Dzieci i młodzież: 100 mg/m ² dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę, do wystąpienia progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.	Nie zgodna z kryteriami włączenia
Komparatory ⁵	Interwencje zdefiniowane w APD jako komparatory dla larotrektytibu (dawkowanie zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych ⁶): [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted]	n/d

⁵ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁶ szczegółowe dane o dawkowaniu poszczególnych interwencji przedstawiono w APD, w rozdziale dotyczącym komparatorów

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>[Redacted content]</p>	
Punkty końcowe	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy</p> <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • OS; • PFS; • profil bezpieczeństwa 	n/d
Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz)</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</p> <p>Publikacje w językach: polskim, angielskim</p>	<p>Nie zgodne z kryteriami włączenia</p> <p>Publikacje w językach innych niż polski,</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Publikacje pełnotekstowe</p> <p>Komentarz: dopuszczono możliwość włączenia abstraktów konferencyjnych w celu uzupełnienia wyników analizy, jednak wyłącznie w przypadku, kiedy abstrakt zawierał dane dla większej liczby chorych niż ta, dla której przedstawiono w niniejszej analizie dane z innych źródeł</p>	<p>angielski</p> <p>Abstrakty konferencyjne</p>
Etap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamy

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		miki itp. lub nie zgodne z założeniami.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodne z założeniami.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skutecznegości, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.5. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 582 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

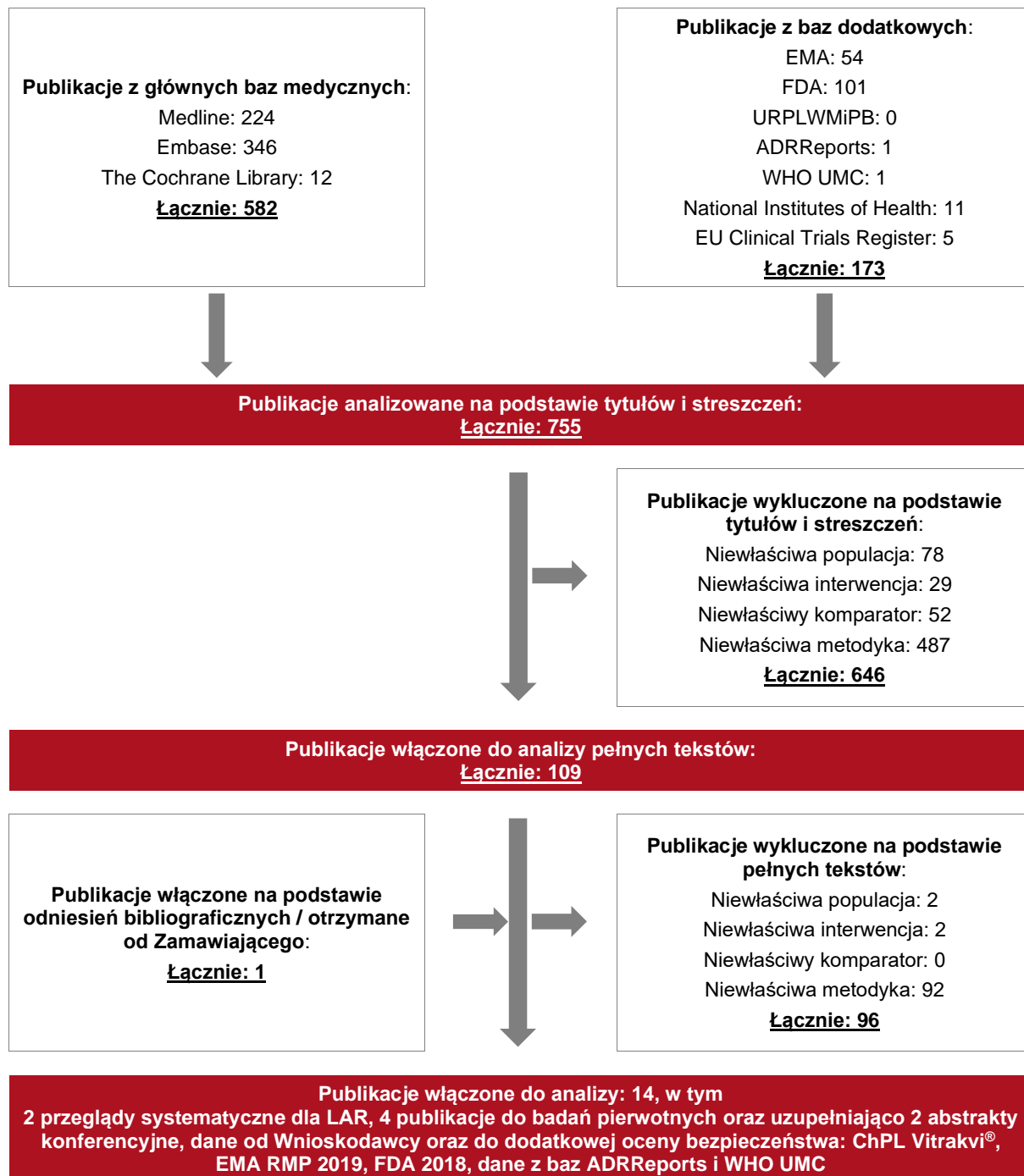
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 101 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 54 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 14 publikacji (w tym dane pochodzące z baz ADRReports i WHO UMC oraz dane uzyskane od Wnioskodawcy).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁷ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.12.1.

⁷ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji w przeglądzie dla larotrektyribu



3.5.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (publikacja Chu 2020 oraz publikacja Pollack 2021) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4 (zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań).

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 13.6 i 13.7.

3.5.2. Badania pierwotne

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 następujące badania pierwotne:

- badanie LOXO-TRK-14001 – badanie jednoramienne, dotyczące dorosłych chorych z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK;
- badanie NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) – badanie jednoramienne przeprowadzone z zastosowaniem metody koszykowej, dotyczące dzieci powyżej 12 r.ż. i dorosłych z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK;
- badanie SCOUT (LOXO-TRK-15003) – badanie jednoramienne, dotyczące dzieci od ≥1 miesiąca do 21 lat z zaawansowanym nowotworem lub z pierwotnymi guzami OUN (w fazie II, rozszerzonej badania wymagano występowania zaawansowanych guzów litych z fuzją genu NTRK, w tym miejscowo zaawansowanego włókniakomięsaka typu niemowlęcego).

Badania te opisane zostały w 4 publikacjach włączonych do analizy: Hong 2020, Hong 2019, Drilon 2018 oraz Laetsch 2018.

W poniższej tabeli zaprezentowano zestawienie zakresów danych zawartych w poszczególnych publikacjach.

Tabela 2
Zestawienie danych na temat publikacji pełnotekstowych zawierających wyniki badań dla LAR

Publikacja	Nazwa badania dla LAR (populacja w badaniu)			Liczba chorych	Punkt odcięcia danych
	LOXO-TRK-14001 (dorośli, guzy lite, NTRK)	NAVIGATE (dzieci powyżej 12 r.ż. i dorośli guzy lite, NTRK)	SCOUT (dzieci od ≥1 mies. do 21 lat, guzy lite)		
Hong 2020	TAK	TAK	TAK	159	19.02.2019r.
Hong 2019	TAK	NIE	NIE	70 (w tym 8 z fuzją NTRK)	19.02.2018r.
Drilon 2018	TAK	TAK	TAK	55	02.2017r.
Laetsch 2018	NIE	NIE	TAK	24	17.07.2017r.

Na podstawie wymienionych powyżej publikacji sporządzono ocenę krytyczną 3 badań jednoramiennych dla larotrektylibu oraz dokonano ich oceny na podstawie skali NICE. Najnowszą datę odcięcia danych we włączonych publikacjach stanowi 18 lutego 2019 r. (publikacja Hong 2020). Oznacza to, że w przedstawionych badaniach nie opisano najbardziej aktualnych wyników z analizowanych badań, [REDACTED]

Od Wnioskodawcy otrzymano zbiorczą analizę CSR zawierającą najnowsze wyniki dla tej grupy chorych wraz z ich pełną charakterystyką demograficzną, którą przedstawiono w rozdziale 13.8.4.

W związku z powyższym zdecydowano o wykorzystaniu zidentyfikowanych publikacji pełnotekstowych wyłącznie do opracowania charakterystyk poszczególnych badań dla LAR oraz jako dodatkowe źródło wyników, natomiast jako nadrzędne źródło wyników uznano materiał otrzymany od Wnioskodawcy. Dodatkowo, na podstawie materiału od Wnioskodawcy przedstawiono charakterystyki demograficzne dla populacji, dla której przedstawiono wyniki. Tym samym w niniejszej analizie przedstawiono najnowszy zestaw danych dla chorych biorących udział w programie badawczym dla produktu Vitrakvi® i co istotne, są to dane

obejmujące większą populację chorych i dłuższy okres obserwacji niż te, na podstawie których dokonano rejestracji analizowanej interwencji przez EMA i tym samym nowsze niż te, na podstawie których NICE wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania larotrektyntibu w leczeniu guzów litych z obecną fuzją genu NTRK.

W ramach niniejszej analizy w odniesieniu do wykorzystanych zestawów danych zastosowano następujące nazewnictwo:

- ePAS4 (ang. extended Primary Analysis Set 4) – 164 chorych (dzieci i dorośli z guzami litymi, w tym 151 chorych z badania NAVIGATE i z badania SCOUT oraz 13 chorych z badania LOXO-TRK-14001), dla których przedstawiono dane zebrane do 15.07.2019 r.;
- SAS3 (ang. Supplementary Analysis Set 3) – zestaw danych obejmujący 24 chorych (dzieci i dorośli z pierwotnymi guzami OUN), dla których przedstawiono dane zebrane do 15.07.2019 r.).

Dodatkowo, w celu uzupełnienia danych dla analizowanej interwencji, przedstawiono dane dla populacji PAS (ang. *primary analysis set*). Jest to populacja z udokumentowaną fuzją NTRK obejmująca chorych na guzy lite z wykluczeniem guzów OUN i co najmniej jedną zmianą mierzalną ocenianą przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 obejmująca pierwszych 55 chorych włączonych do programu badawczego dla LAR. Zdecydowano o przedstawieniu tych danych jako dodatkowe ze względu na fakt, iż dla tej grupy chorych dostępne są wyniki w najdłuższym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji: 32,5 miesiąca).

Zidentyfikowano dane zaprezentowane na konferencji ESMO 2021, opublikowane w 2 abstraktach konferencyjnych: Brose 2021 oraz Laetsch 2021. Ze względu na fakt, iż zawierają one dane dla daty odcięcia zdefiniowanej na 20 lipca 2020 zdecydowano o przedstawieniu ich w ramach niniejszej analizy.

- w abstrakcie Brose 2021 przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla 140 chorych reprezentujących 20 typów histologicznych guzów litych. Mediana wieku tych chorych wyniosła 55 lat (zakres 19-84 lat) a mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wyniosła 2 (zakres 0-10). Abstrakt zawiera dane dla okresu leczenia w zakresie od 0,03 do 60,4 m-ca;
- w abstrakcie Laetsch 2021 przedstawiono wyniki bezpieczeństwa dla 331 chorych (w tym 214 dorosłych i 117 dzieci), dla których nie przedstawiono dokładniejszych danych demograficznych.

Ze względu na ograniczone dane na temat populacji oraz brak krzywych przeżycia, które mogłyby zostać wykorzystane w analizie ekonomicznej wyniki uzyskane z powyższych doniesień będą traktowane wyłącznie uzupełniająco.

Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 13.8., natomiast charakterystyka włączonych badań oraz omówienie punktów końcowych przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.5.2.1. Charakterystyka badań włączonych

Do niniejszej analizy włączono 3 badania przeprowadzone w ramach programu badawczego dla LAR: badanie LOXO-TRK-14001, badanie SCOUT oraz badanie NAVIGATE.

Wszystkie są badaniami jednoramiennymi, otwartymi. Uczestnikami badania LOXO-TRK-14001 są dorośli chorzy z guzami litymi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z obecnością przerzutów, niezależnie od wykazywania fuzji genu kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK). Należy jednak podkreślić, że w ramach niniejszej analizy w wynikach zostali uwzględnieni wyłącznie ci uczestnicy badania, u których stwierdzono obecności fuzji NTRK. Zgodnie z metodyką badania, chorym włączonym do badania zwiększano dawki LAR zgodnie ze standardowym schematem eskalacji dawki 3+3.

Badanie SCOUT zostało przeprowadzone z udziałem populacji pediatrycznej. Włączono chorych w wieku od 1 miesiąca do 21 r.ż.. W pierwszej fazie badania obecność fuzji genu NTRK nie była wymagana (z wyjątkiem niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 1 roku, dla których obecność fuzji od początku stanowiła kryterium włączenia), natomiast w drugiej - rozszerzonej fazie badania, wymagano występowania zaawansowanych guzów litych (w tym miejscowo zaawansowanego włókniakomięsaka typu niemowlęcego) z fuzją genu NTRK.

Z kolei analizowaną populacją w badaniu NAVIGATE są chorzy w wieku od 12 r.ż., z guzami litymi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami wykazującymi fuzję genu NTRK (NTRK1, NTRK2 lub NTRK3).

Istotnym jest, że populacja uczestników badania jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu Vitrakvi®.

Wszystkie badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IID wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali NICE na 8 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów, co świadczy o wysokiej jakości całego programu badawczego dla LAR. Należy podkreślić, że łącznie pierwszych 55 chorych z wszystkich badań, w tym N=8 z badania LOXO-TRK-14001, N=12 z badania SCOUT i N=35 z badania NAVIGATE zostało włączonych konsekwentnie, dlatego pomimo, że nie zidentyfikowano informacji na temat sposobu włączania do badań kolejnych chorych nie odjęto punktu w ocenie na podstawie skali NICE.

Wartości początkowe analizowanych parametrów demograficznych chorych w badaniach: LOXO-TRK-14001, SCOUT oraz NAVIGATE były dobrze zrównoważone. Należy podkreślić, że wszystkie 3 badania składają się na program badawczy dla LAR i nie są badaniami zakończonymi – badanie SCOUT oraz badanie NAVIGATE znajdują się nadal w fazie rekrutacji. Z uwagi na specyfikę wnioskowanej populacji – chorych z obecnością fuzji genów NTRK, zróżnicowanie wskazań i w większości niekorzystne rokowanie w każdej z analizowanych podgrup nowotworów, przeprowadzenie badania klinicznego z grupą kontrolną byłoby niemiarodajne, a nawet można byłoby stwierdzić, iż niemożliwym jest zaprojektowanie takiego badania (żaden inny lek, pośród zidentyfikowanych dla LAR, nie jest nakierowany na fuzję genu NTRK, larotrektytib przedstawia nowe podejście terapeutyczne). Należy pamiętać, że wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Vitakvi® jest populacja chorych wykazujących fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, obejmująca dorosłych, dzieci i młodzież. W badaniach włączonych do analizy zawierają się wszystkie te podgrupy.

Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 13.8. Dodatkowo, w oddzielnych tabelach zaprezentowano charakterystykę populacji ePAS4 i SAS3 oraz PAS dla chorych ze wskazanych powyżej badań dla LAR ogółem. Zdecydowano o zaprezentowaniu charakterystyki chorych łącznie ze względu na brak odpowiednich danych w publikacjach włączonych do analizy. Dzięki temu przedstawione dane w pełni odpowiadają populacje, dla których zostały przedstawione wyniki.

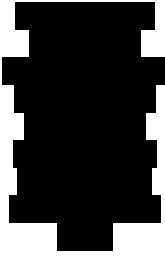
W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań.

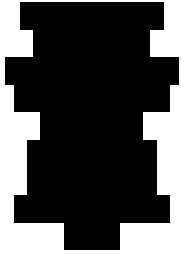
Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji ⁸	Populacja	Liczebność populacji ⁹	Interwencja	Komparator
Badania eksperymentalne, jednoramienne							
LOXO-TRK-14001	1R, eksperymentalne, wielośrodkowe, otwarte, fazy I; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 8/8	Mediana czasu obserwacji dla chorych wykazujących obecność fuzji NTRK: 26,9 mies., data odcięcia danych na podstawie publikacji Hong 2019: 19 lutego 2018 r. W niniejszej analizie wykorzystano dane z materiałów od Wnioskodawcy (data odcięcia: 15.07.2019 r.)	Dorośli chorzy z guzami litymi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, opornymi na standardowe leczenie, u których przewidywana długość życia wynosiła co najmniej 3 miesiące, a stan sprawności określono na 0-2 wg skali ECOG.	Na podstawie publikacji Hong 2019: N=70 (w tym chorzy z fuzją NTRK: N=8)	LAR w dawce 50/100/200 mg QD lub w dawce 100/150/200 mg BID (6 kohort, 28-dniowy cykl leczenia, schemat eskalacji dawki 3+3)	n/d
						<p>Uwagi:</p> <p>Zwiększanie przyjmowanej dawki LAR odbywało się według schematu eskalacji dawki, zgodnie z toksycznością ograniczającą dawkę (DLT) w 1 cyklu leczenia, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki tolerowanej (MTD).</p> <ul style="list-style-type: none"> Dozwolono stosowanie: hematopoetycznych czynników wzrostu, transfuzji, leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych oraz 	

⁸ uzupełniająco przedstawiono wyniki badań dla LAR przedstawione w abstraktach konferencyjnych Brose 2021 i Laetsch 2021, dla daty odcięcia 20.07.2020r.

⁹ łącznie pierwszych 55 chorych z wszystkich badań, w tym N=8 z badania LOXO-TRK-14001, N=12 z badania SCOUT i N=35 z badania NAVIGATE) zostało włączonych konsekwentnie, dlatego nie odjęto punktu w ocenie na podstawie skali NICE

Badanie	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji ⁸	Populacja	Liczebność populacji ⁹	Interwencja	Komparator
						glukokortykoidów (prednizon lub inny równoważny lek w dawce do 10 mg na dobę) w leczeniu określonych chorób. Nie zalecano przyjmowania silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4.	
SCOUT	1R, eksperymentalne, wielośrodkowe, otwarte, fazy I; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 8/8	Mediana czasu obserwacji dla chorych wykazujących obecność fuzji NTRK: 8,2 mies., data odcięcia danych: 17 lipca 2017 r. W niniejszej analizie wykorzystano dane z materiałów od Wnioskodawcy (data odcięcia: 15.07.2019 r.)	Niemowlęta, dzieci i młodzież (w wieku od 1 miesiąca do 21 r.ż.) z guzami litymi w stadium miejscowo zaawansowanym, z przerzutami lub z guzem OUN (stwierdzony: nawrót lub progresja guza, brak wystarczającej odpowiedzi na stosowane leczenie, brak zalecanego, dostępnego schematu leczenia bez względu na histologię - w fazie II, rozszerzonej badania wymagano występowania zaawansowanych guzów litych z fuzją genu NTRK, w fazie I obecność ta nie była wymagana (z wyjątkiem niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 1 roku), u których stopień sprawności określono na ≥ 50 wg skali Karnofsky'ego (dla chorych ≥ 16 r.ż.) lub skali Lansky'ego (dla chorych < 16 r.ż.)	Na podstawie publikacji Laetsch 2018a: Grupa badana N=24 	LAR w dawce 100 lub 150 mg BID lub w dawce 100 mg/m ² (3 kohorty, 28-dniowy cykl leczenia, projekt Rolling 6 (rozszerzenie schematu dawkowania 3+3))	n/d
<p>Uwagi:</p> <p>Zwiększanie przyjmowanej dawki LAR odbywało się zgodnie z ustalonym planem leczenia dla każdej kohorty, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki tolerowanej (MTD), zgodnie z toksycznością ograniczającą dawkę (DLT) w 1 cyklu leczenia lub do momentu stwierdzenia na podstawie ekspozycji farmakokinetycznej, iż osiągnięta została zalecana dawka do badania fazy II);</p> <ul style="list-style-type: none"> Dozwolono stosowanie: hematopoetycznych czynników wzrostu, transfuzji, leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych oraz glukokortykoidów (prednizon lub inny równoważny lek w dawce do 10 mg na 							

Badanie	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji ⁸	Populacja	Liczebność populacji ⁹	Interwencja	Komparator
						dobę) w leczeniu określonych chorób, leczenia wspomagającego stosowanego w stałych dawkach przez co najmniej 28 dni, leków przeciwdrgawkowych, a także leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED) i deksametazonu u chorych z guzami OUN i z przerzutami. Nie zalecano przyjmowania silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4.	
NAVIGATE	1R, eksperymentalne, wielośrodkowe, otwarte, fazy II; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 8/8	b/d (dla analizy N=55 data odcięcia danych: 17 lipca 2017 r. W niniejszej analizie wykorzystano dane z materiałów od Wnioskodawcy (data odcięcia: 15.07.2019 r.)	Młodzież i dorośli (co najmniej 12 r.ż.) z guzami litymi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami wykazującymi fuzję genu NTRK, u których stan sprawności określono na 0-3 wg skali ECOG (dla chorych zakwalifikowanych do kohorty 7 stopień sprawności wynoszący 50 pkt wg skali Karnofsky'ego) oraz którzy przebyli terapię standardową metodą leczenia (w przypadku dostępności takiego leczenia, z wyjątkiem chorych, u których występowało niskie prawdopodobieństwo tolerancji na LAR lub pojawienia się pożądaných efektów klinicznych.	Na podstawie publikacji Drilon 2018: N=35 	LAR w dawce 100 mg BID (8 kohort, 28-dniowy cykl leczenia, schemat ciągły)	n/d
						Uwagi: Dozwolono stosowanie: hematopoetycznych czynników wzrostu transfuzji, leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych oraz glukokortykoidów (prednizon lub inny równoważny lek w dawce do 10 mg na dobę) w leczeniu określonych chorób, kontynuację leczenia wspomagającego (np. hormonu uwalniającego gonadotropinę lub agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący lub aktywatora receptora inhibitorów ligandu czynnika jądrowego kappa-B), leków przeciwnowotworowych stosowanych w leczeniu innych chorób (np. rytuksymab lub metotreksat). Nie zalecano stosowania przyjmowania silnych inhibitorów lub	

Badanie	Typ badania; podejście do testowanej hipotezy	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji ⁸	Populacja	Liczebność populacji ⁹	Interwencja	Komparator
						induktorów CYP3A4 oraz leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED).	

3.5.2.2. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych dla larotrektyntibu. Wykaz punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 13.8. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.5.3.

Punkty końcowe oceniane w niniejszej analizie są powszechnie stosowane w badaniach klinicznych z zakresu onkologii. Analiza definicji punktów końcowych wskazuje na fakt, iż w każdym z badań poszczególne efekty zdrowotne były oceniane w taki sam sposób, co stanowi o spójności programu badawczego dla larotrektyntibu i umożliwia analizowanie danych z tych badań łącznie.

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

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Obiektywna/ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)*	LOXO-TRK-14001 NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) SCOUT (LOXO-TRK-15003)	ORR definiowany jest jako odsetek chorych z mierzalną chorobą, w określonych punktach czasowych zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych RECIST, wersja 1.1. od momentu włączenia do badania, u których wystąpiła odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR). Ewaluacji dokonuje zarówno badacz, jak i niezależna komisja. ORR oparty na ocenie przeprowadzonej przez niezależny komitet stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy (ORR przeprowadzony przez badacza zaliczono do drugorzędowych punktów końcowych). Ocenę ORR u chorych z guzami fuzyjnymi TRK przeprowadzono jako analizę post hoc.	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia	Odpowiedź na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. Zaletą tego punktu końcowego jest możliwość szybkiej oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji, co pozwala na ograniczenie długotrwałej ekspozycji na potencjalnie nieskuteczne terapie i szybszą identyfikację chorych wymagających zastosowania dodatkowej terapii [Sargent 2017]. Ponadto, w porównaniu z OS, ocena odpowiedzi na leczenie nie wymaga dużej liczebności chorych biorącej udział w badaniu [FDA 2018]. Według danych przedstawionych w Wytocznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych opublikowanych przez EMA w 2017 roku,
Odpowiedź całkowita (CR)	LOXO-TRK-14001 NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) SCOUT (LOXO-TRK-15003)	Według kryteriów RECIST 1.1 CR definiowane jest jako ustąpienie wszystkich docelowych zmian. Wszelkie węzły patologiczne (zarówno zmiany docelowe, jak i niedocelowe) muszą mieć redukcję średnicy krótkiej osi do mniej niż 10 mm.	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia	
Odpowiedź częściowa (PR)	LOXO-TRK-14001 NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) SCOUT (LOXO-TRK-15003)	Według kryteriów RECIST 1.1 PR definiowane jest jako zmniejszenie sumy średnic zmian docelowych (LD dla zmian nie węzłowych i SAD dla zmian węzłowych) o przynajmniej 30% w porównaniu z sumą najdłuższych średnic w chwili rozpoczęcia badania..	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia	
Stabilizacja choroby (SD)	LOXO-TRK-14001	Według kryteriów RECIST 1.1 SD definiowany jest jako najmniejsza suma najdłuższych średnic niespełniająca kryteriów PR lub PD, SD mierzony jest od daty podania	Interpretacja zależna od pozostałych składowych	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) SCOUT (LOXO-TRK-15003)	pierwszej dawki leku do momentu spełnienia kryteriów progresji choroby.	odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD)	wskazano iż w przypadku badań II fazy, ich celem powinna być m.in. ocena prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie [EMA 2017].
Progresja choroby (PD)	LOXO-TRK-14001 NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) SCOUT (LOXO-TRK-15003)	Według kryteriów RECIST 1.1 PD definiowany jest jako zwiększenie sumy średnic zmian docelowych o przynajmniej 20% i zwiększenie o minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany (obejmuje to także sumę wyjściową, jeśli jest to najmniejsza suma w badaniu)., Pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian jest również uważane za progresję.	Im wyższy odsetek chorych tym niższa skuteczność leczenia	
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)*	LOXO-TRK-14001 NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) SCOUT (LOXO-TRK-15003)	DCR jest obliczany na podstawie odsetka chorych z najlepszą ogólną potwierdzoną odpowiedzią CR, PR lub stabilną chorobą utrzymującą się przez co najmniej 16 tygodni	Im wyższy odsetek chorych tym wyższa skuteczność leczenia	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)*	LOXO-TRK-14001 NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) SCOUT (LOXO-TRK-15003)	PFS definiowany jest jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do najwcześniejszej udokumentowanej progresji choroby (PD) lub zgonu.	Im dłuższa mediana tym wyższa skuteczność leczenia	PFS jest jednym z najczęściej ocenianych punktów końcowych w analizie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych. PFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. PFS, jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii niż OS, co związane jest z krótszym czasem trwania

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych [Władysiek 2014]. Ocena PFS obejmuje wystąpienie zgonów, a zatem może być skorelowana z przeżyciem całkowitym [FDA 2018].</p> <p>Najmniejsza zmiana PFS istotna klinicznie wynosi: w przypadku raka trzustki 3-5 mies., w przypadku raka płuc 3-4 mies., w przypadku raka piersi 4 mies., a w przypadku raka jelita grubego 3-5 mies. [ASCO]</p>
Całkowite przeżycie (OS)*	<p>LOXO-TRK-14001 NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) SCOUT (LOXO-TRK-15003)</p>	OS definiowany jest jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do zgonu (z dowolnej przyczyny).	Im dłuższa mediana tym wyższa skuteczność leczenia	<p>Przeżycie całkowite jest punktem końcowym o wysokiej istotności, zarówno z punktu widzenia chorego, jak i z perspektywy klinicysty [Władysiek 2014].</p> <p>OS jest standardowym punktem końcowym ocenianym w badaniach dotyczących nowotworów. Poprawa OS stanowi bezpośrednią korzyść kliniczną dla chorych. Analiza OS wymaga jednak większej liczebności próby i dłuższego okresu obserwacji niż w</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>przypadku innych punktów końcowych [Pazdur 2007].</p> <p>Najmniejsza zmiana OS istotna klinicznie wynosi: w przypadku raka trzustki 3-5 mies., w przypadku raka płuc 2,5-4 mies., w przypadku raka piersi 4,5-6 mies., a w przypadku raka jelita grubego 3-5 mies. [ASCO].</p>
Profil bezpieczeństwa				
<p>Zdarzenia niepożądane (AE)*</p>	<p>LOXO-TRK-14001 NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) SCOUT (LOXO-TRK-15003)</p>	<p>Działanie niepożądane (ang. adverse drug reaction – ADR lub drug toxicity) jest zawsze związane z leczeniem natomiast zdarzenie niepożądane (ang. Adverse event – AE lub treatment-emergent adverse event – TEAE) może być zarówno związane, jak i niezwiązane z leczeniem.</p> <p>Zdarzenia niepożądane były monitorowane przez cały okres badania i przez 28 dni po leczeniu, a następnie klasyfikowane zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 4.03. Laboratoryjne monitorowanie toksyczności i ukierunkowane na objawy badania neurologiczne w celu ścisłego monitorowania toksyczności neurologicznych prowadzono co tydzień w cyklu 1, a następnie co 4 tygodnie. Zdarzenia niepożądane zostały podsumowane przy użyciu standardowego preferowanego terminu przypisanego przez Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) wersja 18.1.</p> <p>Tabele podsumowujące i wykazy zostaną dostarczone dla wszystkich zgłoszonych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE), zdefiniowanych jako zdarzenia niepożądane, które rozpoczynają się po pierwszym podaniu badanego leku lub po nim. Dostarczone zostaną podsumowania tabelaryczne dla:</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • wszystkich TEAE; • TEAE według związku (tak, nie) z badanym lekiem i maksymalnym stopniem nasilenia; • TEAE z opóźnieniem/ przerwaniem lub zmniejszeniem dawki badanego leku; • TEAE z odstawieniem badanego leku; • poważnych zdarzeń niepożądanych. <p>Wartościom laboratoryjnym zostaną przypisane stopnie toksyczności, jeśli są dostępne przy użyciu skali NCI CTCAE.</p> <p>Zebrano komitet ds. oceny bezpieczeństwa w celu przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i farmakokinetyki i podjęcia decyzji o zwiększeniu dawki przed każdym zwiększeniem dawki.</p>		

*informacja dot. zmian niedocelowych pochodzi z Drilon 2019 oraz Hong 2020

3.5.3. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w Analizie problemu decyzyjnego [APD Vitrakvi®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 13.16);
- przyjęto założenie, zgodnie z którym jako nadrzędne źródło wyników traktowano dane otrzymane od Wnioskodawcy (szczegółowy opis przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 3.5.2);
- nie uwzględniano wyników przedstawionych dla liczby chorych mniejszej [REDACTED] [REDACTED] stanowiącej najliczniejszą populację, dla której były dostępne wyniki;
- w przypadku, gdy podano wyniki w postaci procentowej bez miejsc po przecinku wartości n obliczano na podstawie podanych odsetków, zaokrąglając je do najbliższej wartości procentowej, która odpowiadała podanemu przez autorów odsetkowi (ale nie wyższej niż ta liczba całkowita);
- wyniki dla bezpieczeństwa ekstrahowano dla populacji chorych z obecnością fuzji NTRK. Nie uwzględniano wyników dotyczących populacji ogólnej (ang. overall safety), jak również tych przedstawionych w populacji ePAS4 (N=164);
- odstąpiono od ekstrakcji następujących wyników bezpieczeństwa:
 - przedstawionych jako dane ciągłe;
 - w podgrupach, np. wiekowych;
 - dotyczących oceny parametrów laboratoryjnych.

3.5.4. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej zidentyfikowane na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Vitrakvi®;
- dokumentu EMA z 2019 r. podsumowującego plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Vitrakvi® [EMA RMP 2019];
- FDA 2018;
- dane ze strony internetowej ADRReports [ADRReports 2021];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2021].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 10 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 0 zakończonych (nieopublikowanych), 7 w fazie rekrutacji chorych do badania, 1 w fazie po zakończonej rekrutacji chorych, 1 w fazie przed rekrutacją chorych. Status jednego z badań został opisany jako „zatwierdzony do obrotu”, co oznacza zwiększenie dostępu chorych do terapii LAR. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 13.1.

[REDACTED]

W wyniku przeglądu systematycznego baz informacji medycznej nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami. Ze względu na fakt, iż wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla LAR pochodzą z badań bez grupy kontrolnej, niezbędne jest wykonanie zestawienia wyników tych badań z wynikami badań dla komparatorów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.6. Źródła danych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.7. Selekcja odnalezionych badań

Publikacje odnalezione w ramach kolejno etapu I i etapu II zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch spośród wskazanych analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 4.4.

3.8. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji oraz słowa kluczowe dla poszczególnych substancji zdefiniowanych jako komparatory dla LAR. W strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio All fields i All text).

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

[REDACTED]

Strategie wyszukiwania dla etapu I przeglądu wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do II etapu przeglądu dla komparatorów, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.5.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy porównawczej dla LAR względem komparatorów włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS. Do obydwu etapów przeglądów dla komparatorów zastosowano ten sam schemat PICOS




Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji w przeglądach dla komparatorów

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Etap I		
Populacja	<p>Dorośli oraz dzieci i młodzież z guzami litymi, które wykazują fuzję genu NTRK, są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz nie mają zadowalających opcji leczenia.</p> <p>[Redacted text]</p>	Nie zgodna z kryteriami włączenia

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		zenia
Int er we nc j a	<p>Interwencje zdefiniowane w APD jako komparatory dla larotrekty nibu (dawkowanie zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych¹⁰):</p> <p>[Redacted text block]</p>	Nie god na z kry ter ia mi wł ąc ze ni a
K o m p a r a	<p>Dowolny</p> <p>[Redacted text block]</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy</p>	n/d

¹⁰ szczegółowe dane o dawkowaniu poszczególnych interwencji przedstawiono w APD, w rozdziale dotyczącym komparatorów

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
tory ¹¹		
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • OS; • PFS; • profil bezpieczeństwa 	n/d
Metodyka (etap I)		
Metodyka (etap II)		Nie zgodne z kryteriami włączenia
	Publikacje w językach: polskim, angielskim	Publikacje w językach innych niż pols

¹¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.10.1.1. NDRP

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹² (rysunek poniżej). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

[Redacted text block]

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Tabela 104 – etap I, Tabela 105 – etap II).

Rysunek 2.
Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (NDRP)



3.10.1.2. Rak ślinianki

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹³ (rysunek poniżej). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Tabela 104 – etap I, Tabela 105 – etap II).

¹³ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 3.
Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (rak śliniarki)



3.10.1.3. Czerniak

[Redacted text block]

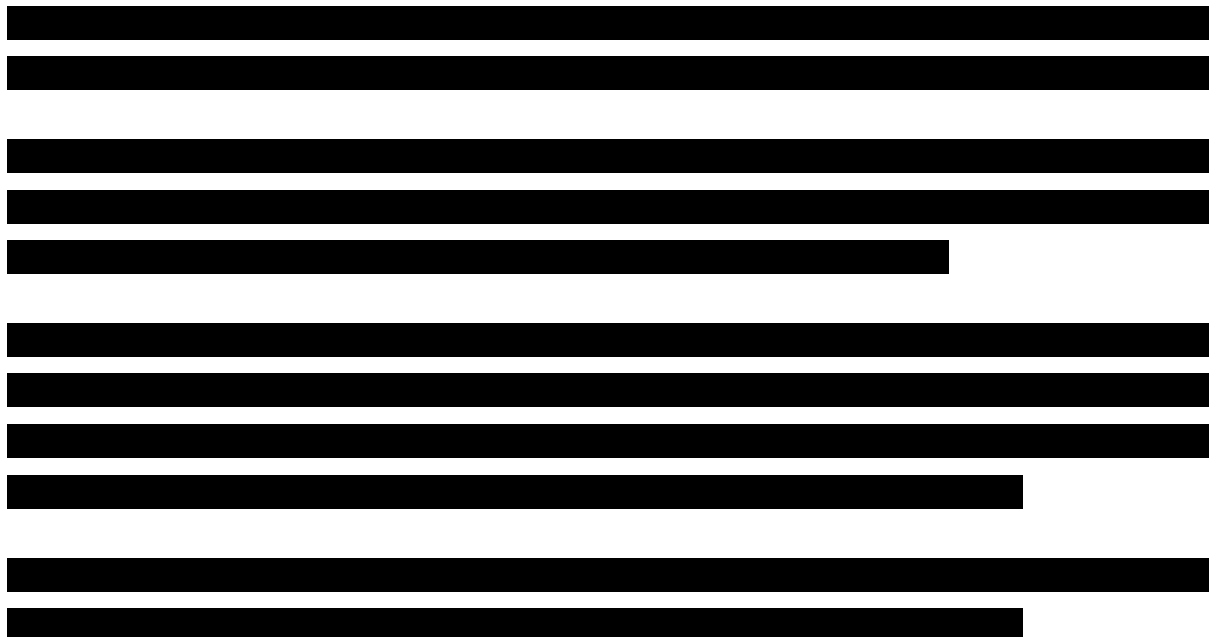
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁴ (rysunek poniżej). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Tabela 104 – etap I, Tabela 105 – etap II).

¹⁴ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 4.
Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (czerniak)



3.10.1.4. Rak jelita i rak wyrostka



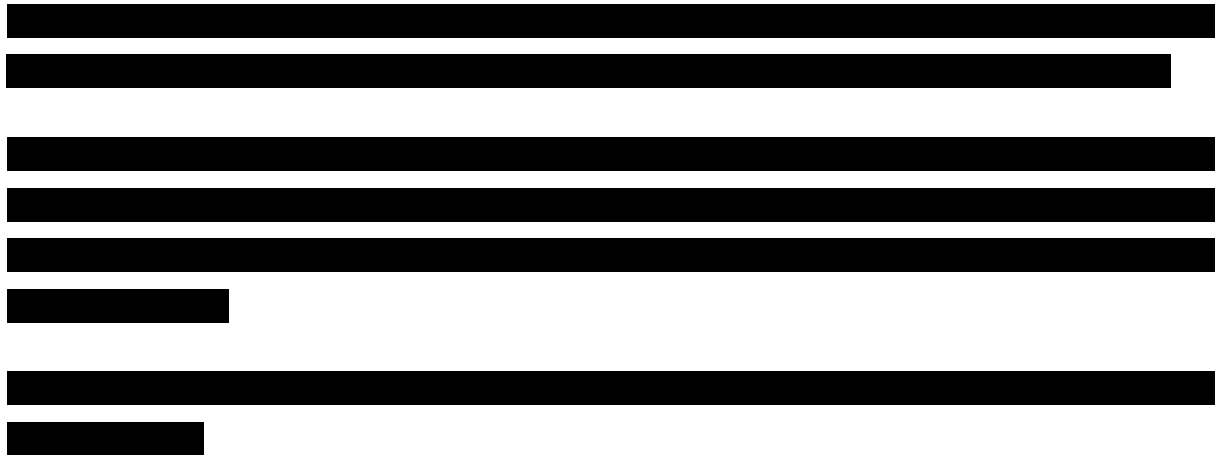
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁵ (rysunek poniżej). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Tabela 104 – etap I, Tabela 105 – etap II).

¹⁵ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 5.
Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (rak jelita i rak wyrostka)

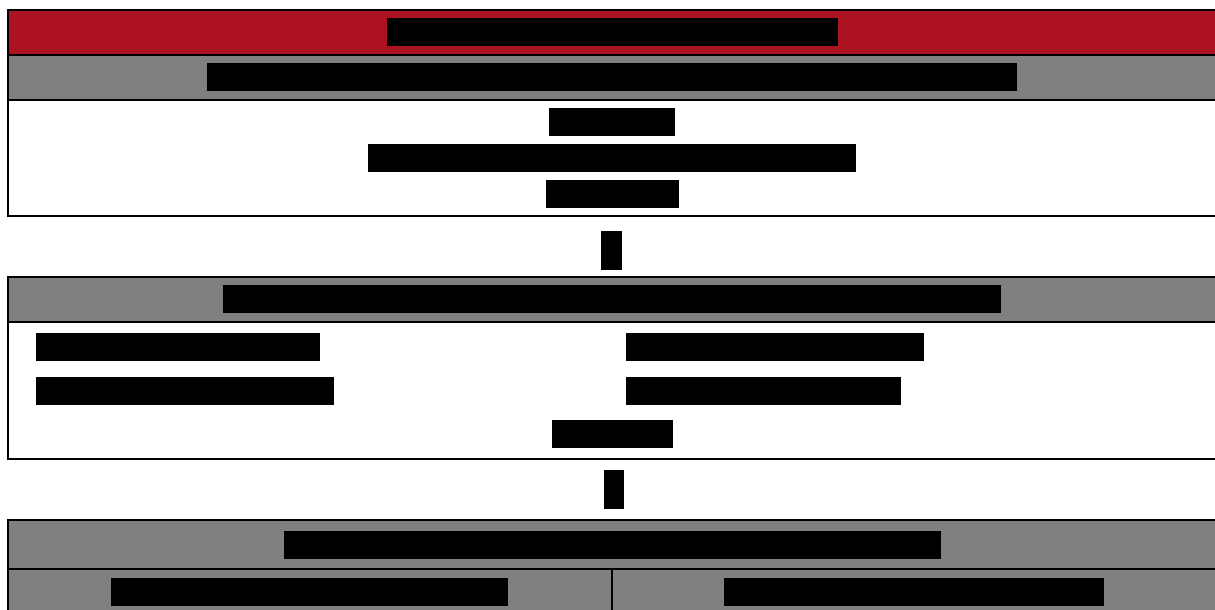


3.10.1.5. Mięsak tkanek miękkich (GIST)

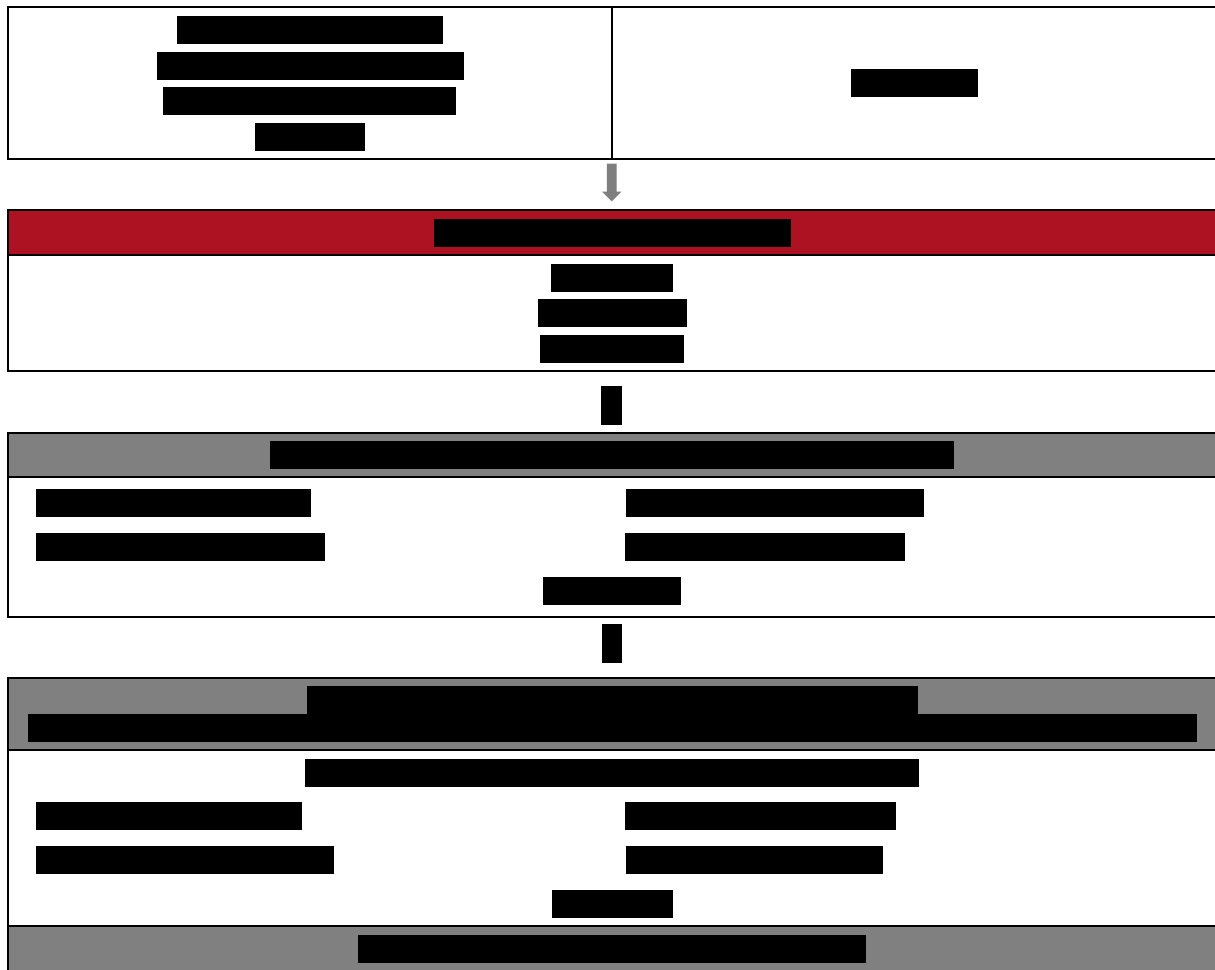


Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁶ (rysunek poniżej). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Tabela 104 – etap I, Tabela 105 – etap II).

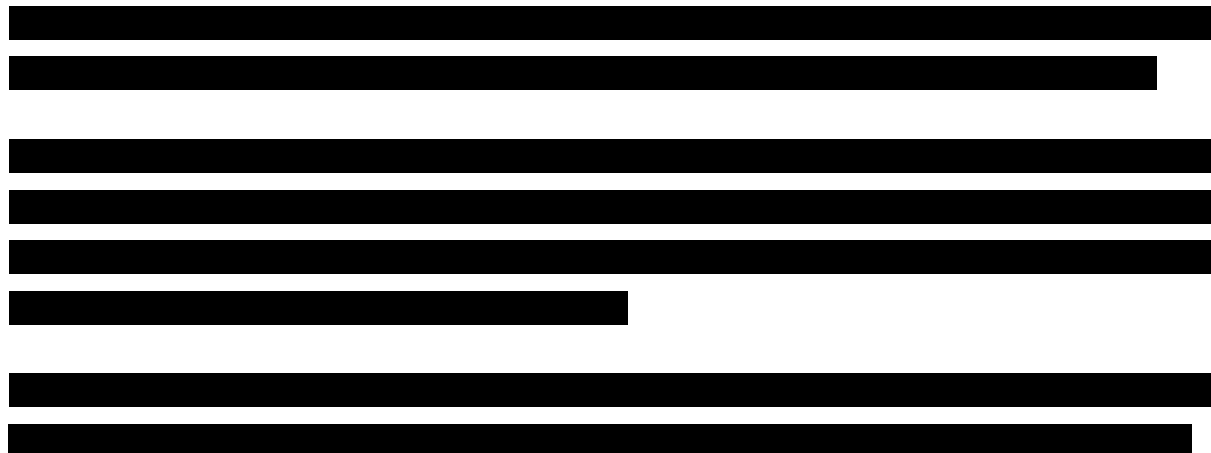
Rysunek 6.
Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (GIST)



¹⁶ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz



3.10.1.6. Mięsak tkanek miękkich (inne niż GIST)



Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁷ (rysunek poniżej). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Tabela 104 – etap I, Tabela 105 – etap II).

¹⁷ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 7.
Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (mięśniaki tkanek miękkich inne niż GIST)



3.10.1.7. Mięsak tkanek miękkich u dzieci i IFS

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

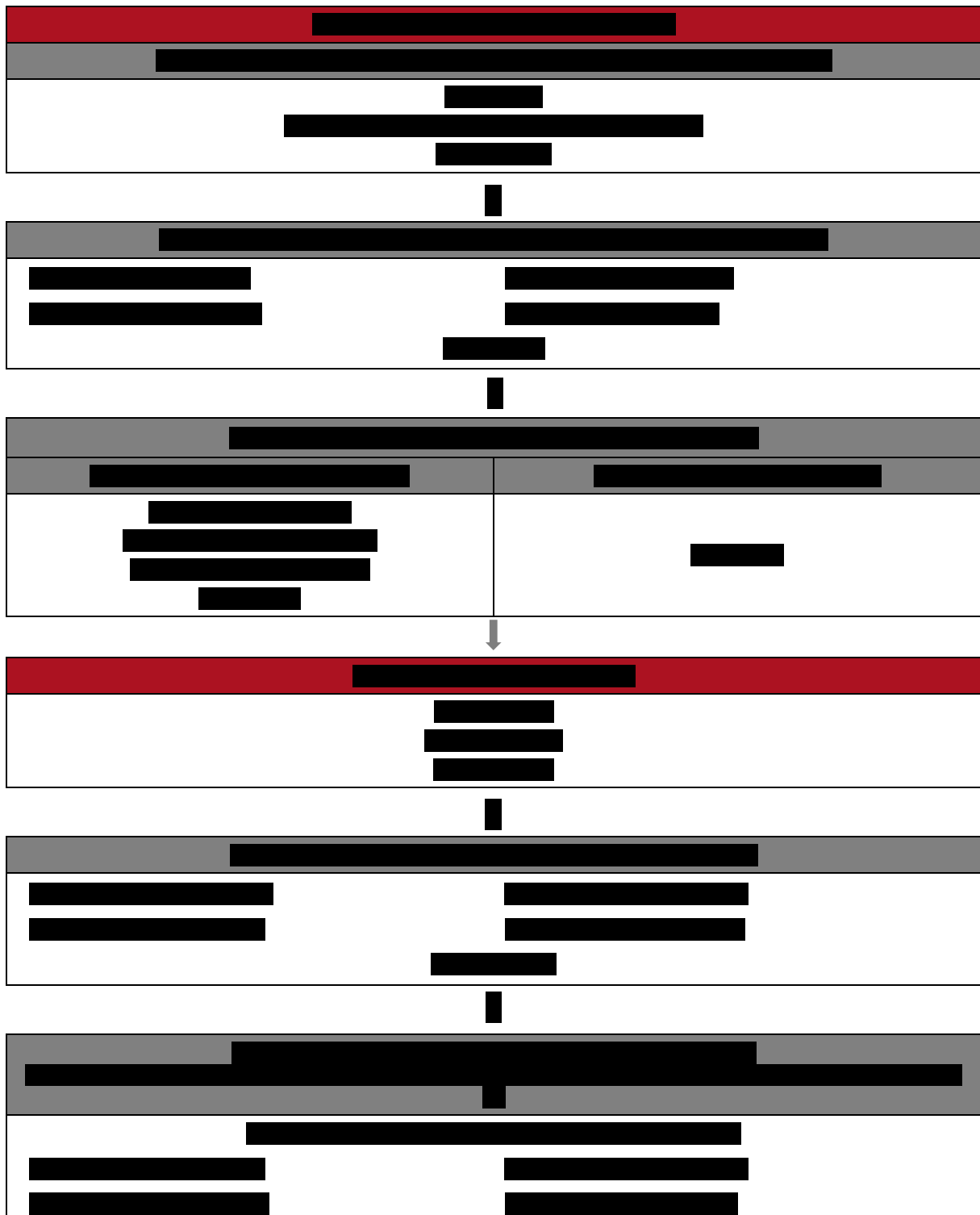
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁸ (rysunek poniżej). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

¹⁸ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Tabela 104 – etap I, Tabela 105 – etap II).

Rysunek 8.

Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (mięśniaki tkanek miękkich u dzieci i IFS)



[REDACTED]
[REDACTED]

3.10.1.8. Mięsak kości

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁹ (rysunek poniżej). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Tabela 104 – etap I, Tabela 105 – etap II).

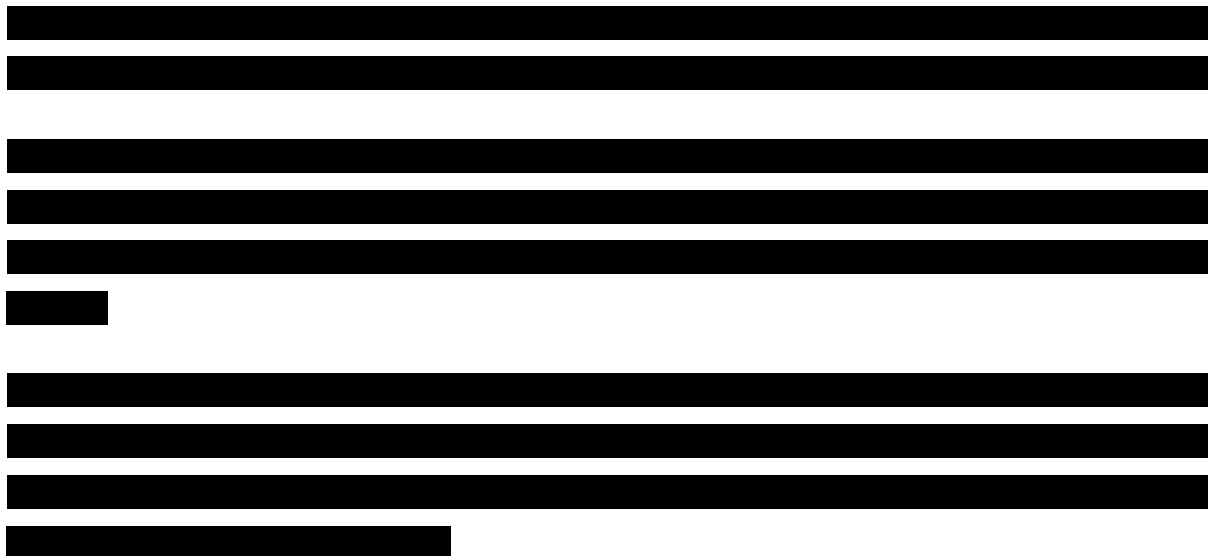
.

¹⁹ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 9.
Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (mięsak kości)



3.10.1.9. Rak piersi



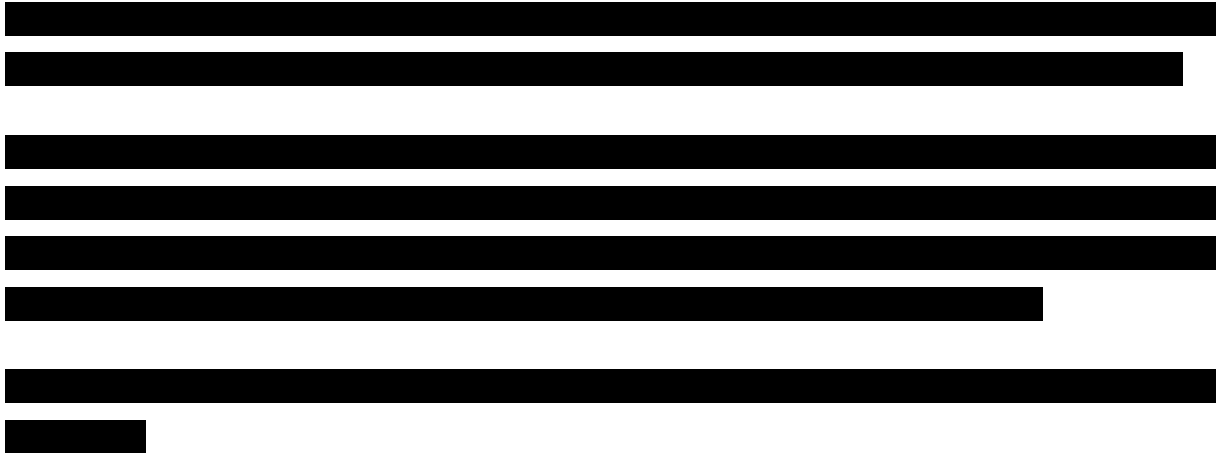
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²⁰ (rysunek poniżej). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Tabela 104 – etap I, Tabela 105 – etap II).

²⁰ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 10.
Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (rak piersi)



3.10.1.10. Rak dróg żółciowych



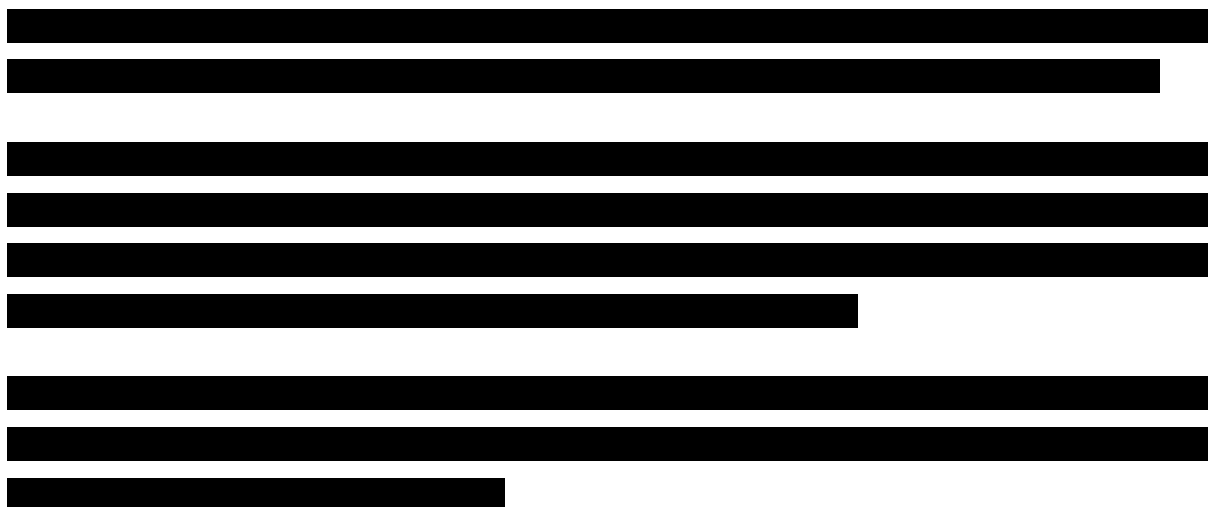
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²¹ (rysunek poniżej). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Tabela 104 – etap I, Tabela 105 – etap II).

²¹ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 11.
Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (rak piersi)

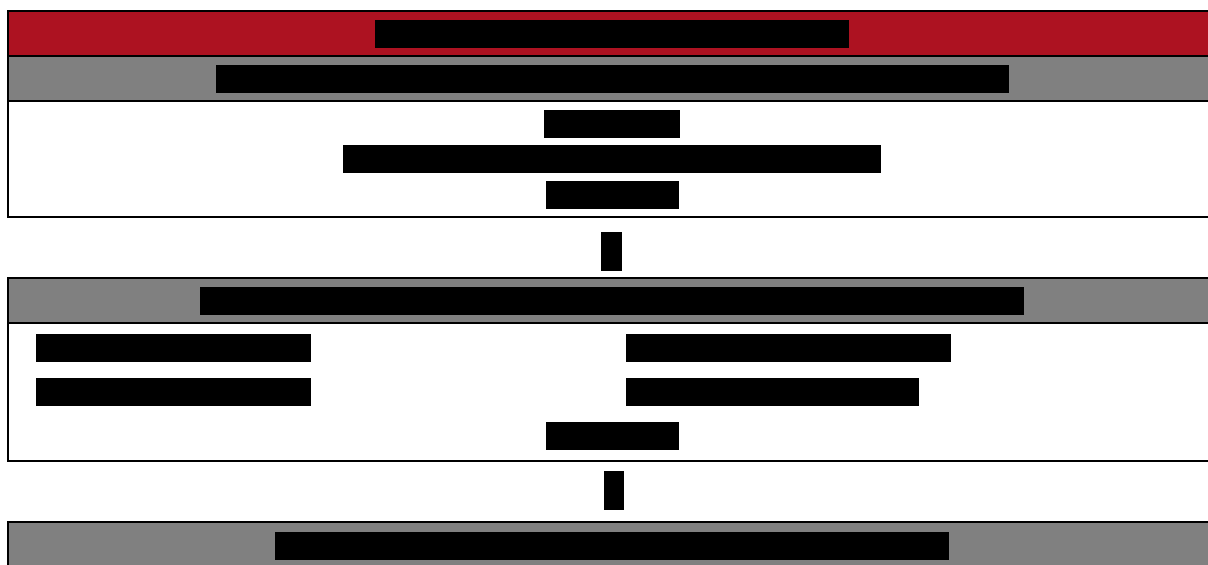


3.10.1.11. Guzy OUN/glejaki



Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²² (rysunek poniżej). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Tabela 104 – etap I, Tabela 105 – etap II).

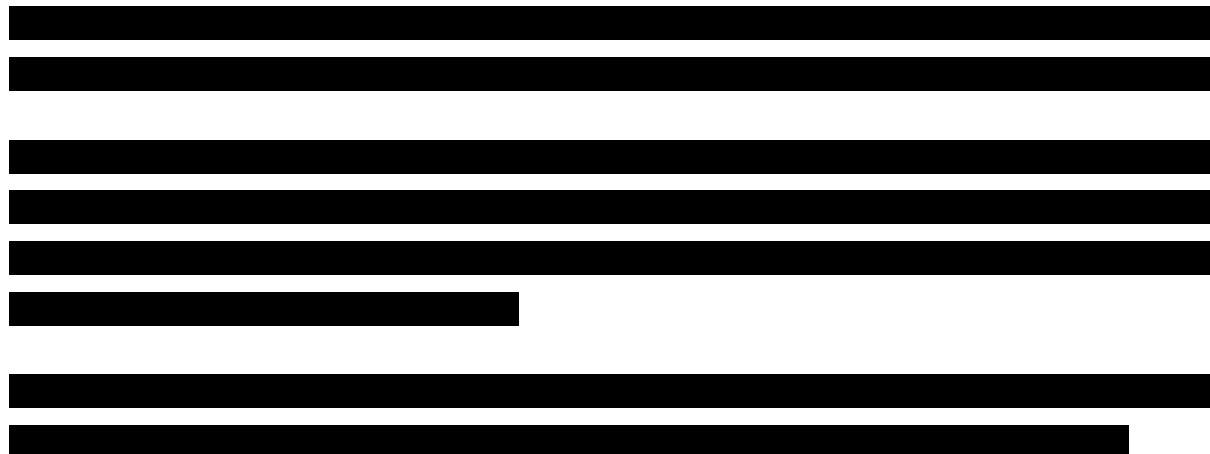
Rysunek 12.
Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (guzy OUN/glejaki)



²² preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz



3.10.1.12. Rak trzustki



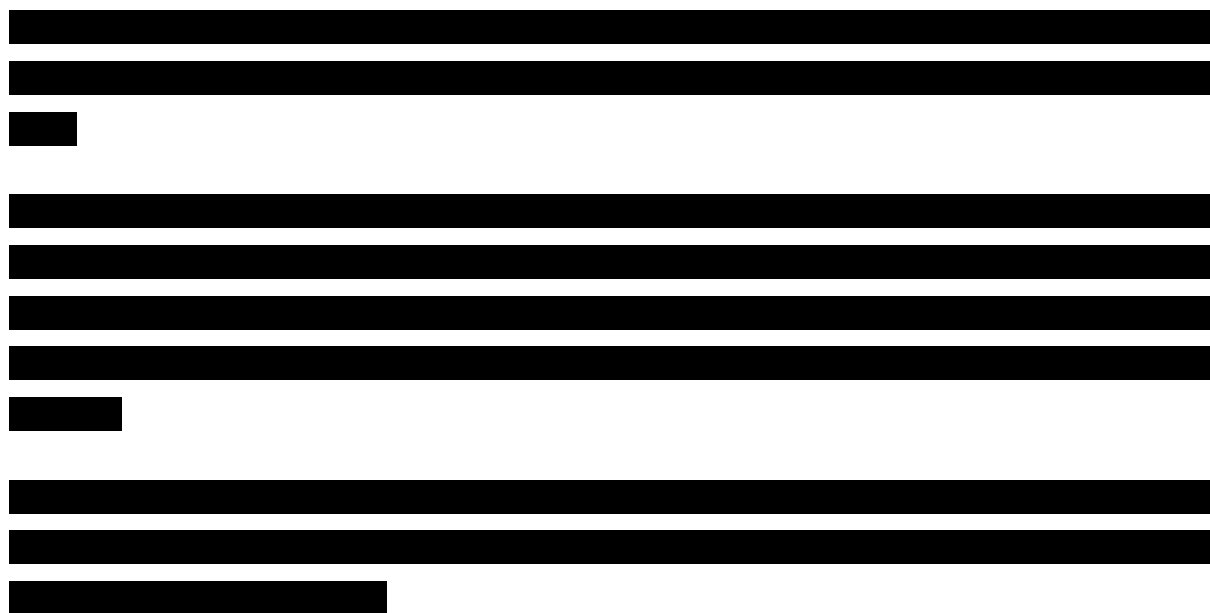
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²³ (rysunek poniżej). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Tabela 104 – etap I, Tabela 105 – etap II).

²³ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 13.
Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (rak trzustki)



3.10.1.13. Rak tarczycy



Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²⁴ (rysunek poniżej). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Tabela 104 – etap I, Tabela 105 – etap II).

²⁴ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 14.
Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (rak tarczycy)



3.10.2. Charakterystyka badań włączonych

W wyniku przeprowadzonych przeglądów systematycznych do analizy klinicznej w części dotyczącej badań dla komparatorów włączono:

- 23 badania pierwotne dla NDRP;
- 2 badania pierwotne dla raka ślinianki;
- 5 badań pierwotnych dla czerniaka;
- 3 badania pierwotne dla raka jelita i wyrostka robaczkowego;
- 1 badanie pierwotne dla GIST;
- 4 badania pierwotne dla mięsaka tkanek miękkich;
- 1 badanie pierwotne dla mięsaka tkanek miękkich u dzieci i IFS;
- 7 badań pierwotnych dla raka piersi;
- 2 badania pierwotne dla raka dróg żółciowych;
- 5 badań pierwotnych dla guzów OUN/glejaków;
- 2 badania pierwotne dla raka trzustki;
- 5 badań pierwotnych dla raka tarczycy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

3.10.3. Ocena homogeniczności badań włączonych

Ocena homogeniczności powinna być przeprowadzona w przypadku badań, które potencjalnie mogą być wykorzystane w ramach porównania pośredniego.

W ramach niniejszej analizy nie wykonywano porównania pośredniego, gdyż dla larotrektyntibu dostępne są dane z badań bez grupy kontrolnej a więc porównanie z komparatorem możliwe było wyłącznie poprzez zestawienie dla poszczególnych punktów końcowych danych dla LAR z wynikami pochodzącymi z badań dla komparatorów. W ramach oceny homogeniczności,

badania ocenia się od kątem metodyki, badanych punktów końcowych, stosowanych interwencji, włączonej populacji. Jak wskazano powyżej, z uwagi na rozpatrywany problem zdrowotny (guzy lite, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin) badania włączone do analizy są bardzo zróżnicowane (heterogeniczne) zarówno pod kątem włączonej populacji, metodyki czy stosowanych interwencji. Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano, iż szczegółowa ocena homogeniczności włączonych badań jest bezcelowa.

Ponadto należy podkreślić, że zróżnicowanie populacji po stronie LAR jest analogiczne do zróżnicowania populacji po stronie komparatora. Biorąc pod uwagę powyższe, dokonywanie oceny homogeniczności badań jest w przypadku podejścia tumoragnostycznego niezasadne i bezcelowe.

3.10.4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wykazała, że włączone do analizy badania dla komparatora cechują się niskim ryzykiem błędu wynikającego z selekcji, utajnienia kodu randomizacji, jak również błędu związanego z wykluczeniem oraz związanego z raportowaniem. W odniesieniu do tych kategorii oceny w większość badań nie zidentyfikowano czynników wpływających na wzrost ryzyka błędów systematycznych. Z kolei ocena ryzyka dotyczącego występowania błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oraz w niższym, jednak również wysokim stopniu błędu związanego z oceną punktów końcowych wykazała w wielu badaniach obecność czynników świadczących o wysokim ryzyku. W tych 2 kategoriach oceny również często badania zostały ocenione jako cechujące się niejasnym ryzykiem błędu, co wynikało przede wszystkim z faktu braku wystarczająco precyzyjnych opisów danych.

Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w rozdziale 13.11.

3.10.5. Punkty końcowe

W celu przeprowadzenia analizy porównawczej LAR względem komparatorów zdecydowano o uwzględnieniu w tym porównaniu najważniejszych punktów końcowych umożliwiających dokonanie reprezentatywnej oceny.

Ekstrakcja danych dla komparatorów została przeprowadzona w zakresie następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- odpowiedź na leczenie (w tym ORR, DCR, CR, PR, SD, PD);
- zdarzenia niepożądane ogółem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia, które wystąpiły u więcej niż 5% chorych w grupie.

Wskazane powyżej efekty zdrowotne są zasadniczo spójne z tymi, które przedstawiono dla larotrektyntibu.

Ze względu na fakt, iż zasadniczo definiowanie punktów końcowych oraz ich interpretacja są zbieżne z tymi przedstawionymi w opisie punktów końcowych dla LAR (rozdział 3.5.2.2.), odstąpiono od opracowania ponownie tak szczegółowej tabeli. W poniżej tabeli zaprezentowano jedynie zestawienie danych na temat punktów końcowych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy z każdego z badań włączonych dla komparatorów.

Tabela 6.
Zestawienie punktów końcowych z badań dla komparatorów włączonych do analizy

Rodzaj guza łitego	[REDACTED]	[REDACTED]	SKUTECZNOŚĆ									BEZPIECZEŃSTWO				
			OS	PFS	ORR	DCR	CR	sCR	PR	SD	PD	AEs	SAEs	AEs 3 i 4 st.		
NDRP	[REDACTED]	[REDACTED]	Tak	X	Tak	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	[REDACTED]		Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	Tak	X	X	X	
	[REDACTED]		Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	X	X	
	[REDACTED]		Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	X	X	
	[REDACTED]	[REDACTED]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Tak	
	[REDACTED]		Tak	Tak	X	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	X	Tak	
	[REDACTED]		Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	Tak	X	X	Tak	
	[REDACTED]		Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	X	X	
	[REDACTED]		Tak	Tak	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	[REDACTED]		Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	X	Tak	
	[REDACTED]		Tak	X	Tak	X	X	X	Tak	X	X	X	X	X	X	Tak
	[REDACTED]		Tak	Tak	Tak	X	X	X	X	Tak	X	X	X	X	X	Tak
	[REDACTED]		Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	X	X	X	X	X	Tak
	[REDACTED]		Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	X	X	X	X	X	Tak

Rodzaj guza litego	[REDAKTED]	[REDAKTED]	SKUTECZNOŚĆ									BEZPIECZEŃSTWO			
			OS	PFS	ORR	DCR	CR	sCR	PR	SD	PD	AEs	SAEs	AEs 3 i 4 st.	
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	Tak	Tak	X	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	X	
	[REDAKTED]		Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	X	X	
	[REDAKTED]		Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	Tak	
	[REDAKTED]		Tak	Tak	X	X	X	X	Tak	Tak	Tak	X	X	Tak	
	[REDAKTED]		Tak	Tak	Tak	Tak	X	X	X	X	X	X	X	X	Tak
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	Tak	Tak	Tak	X	X	X	X	X	X	Tak	Tak	X	
	[REDAKTED]		Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	
	[REDAKTED]		Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X
	[REDAKTED]		Tak	Tak	Tak	X	X	X	X	X	X	Tak	Tak	X	
	[REDAKTED]		Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X
Rak ślinianki	[REDAKTED]	[REDAKTED]	Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	Tak	
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	Tak	X	X	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	X	
Czerniak	[REDAKTED]	[REDAKTED]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	
	[REDAKTED]		Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	
	[REDAKTED]		Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	X	

Rodzaj guza litego			SKUTECZNOŚĆ									BEZPIECZEŃSTWO			
			OS	PFS	ORR	DCR	CR	sCR	PR	SD	PD	AEs	SAEs	AEs 3 i 4 st.	
			X	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	Tak	X	X
			Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak
Jelito i wyrostek			Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	X	X	Tak	Tak
			Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	X	Tak	Tak	Tak
			Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	X	Tak	Tak	Tak
GIST			X	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	X	Tak	Tak	X
non-GIST			X	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	Tak
			Tak	Tak	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
			Tak	Tak	Tak	X	X	X	X	X	Tak	X	X	X	Tak
			Tak	Tak	Tak	X	X	X	X	Tak	Tak	Tak	X	X	Tak
Mięsaki u dzieci i IFS			Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	X	X
			Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	X	X

Rodzaj guza litego			SKUTECZNOŚĆ									BEZPIECZEŃSTWO		
			OS	PFS	ORR	DCR	CR	sCR	PR	SD	PD	AEs	SAEs	AEs 3 i 4 st.
Rak piersi			Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
			X	Tak	X	X	Tak	X	Tak	Tak	X	X	X	X
			X	Tak	X	X	Tak	X	Tak	Tak	X	X	X	X
			Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	X
			Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak
			Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	X
			Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	Tak
Rak dróg żółciowych			Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak
			X	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	Tak
Glejak			Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak
			Tak	Tak	Tak	X	Tak	X	X	X	X	Tak	X	X
			Tak	Tak	Tak	X	X	X	X	X	X	X	X	Tak
			Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak

Rodzaj guza litego	[REDACTED]	[REDACTED]	SKUTECZNOŚĆ									BEZPIECZEŃSTWO			
			OS	PFS	ORR	DCR	CR	sCR	PR	SD	PD	AEs	SAEs	AEs 3 i 4 st.	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]													
	[REDACTED]	[REDACTED]	X	Tak	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rak trzustki	[REDACTED]	[REDACTED]	Tak	X	X	Tak	X	X	Tak	Tak	Tak	X	X	Tak	
	[REDACTED]	[REDACTED]	Tak	Tak	Tak	X	X	X	X	X	X	X	Tak	Tak	
	[REDACTED]	[REDACTED]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	Tak	
Rak tarczycy	[REDACTED]	[REDACTED]	X	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	
	[REDACTED]	[REDACTED]	X	Tak	Tak	Tak	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	Tak	
	[REDACTED]	[REDACTED]	X	Tak	Tak	Tak	X	X	X	X	X	X	X	Tak	
	[REDACTED]	[REDACTED]	X	X	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	
	[REDACTED]	[REDACTED]	X	X	Tak	X	Tak	X	Tak	Tak	Tak	X	X	Tak	

3.11. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w Analizie problemu decyzyjnego [APD Vitrakvi®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 4.4;
- w przypadku, gdy podano wyniki w postaci procentowej bez miejsc po przecinku wartości n obliczano na podstawie podanych odsetków, zaokrąglając je do najbliższej wartości procentowej, która odpowiadała podanemu przez autorów odsetkowi (ale nie wyższej niż ta liczba całkowita);
- punkty końcowe opisane w badaniach jako PFS i TTP (ang. time to progression) ze względu na spójną definicję traktowano jako tożsame;
- punkty końcowe opisane w badaniach jako obiektywna odpowiedź na leczenie i ogólna odpowiedź na leczenie (odpowiednio objective response rate i overall response rate) ze względu na spójną definicję traktowano jako tożsame;
- z włączonych publikacji ekstrahowano wyniki dla najdłuższych z przedstawionych okresów obserwacji

4. Ocena skuteczności larotrektyribu

Skuteczność larotrektyribu u chorych z guzami litymi, które wykazują fuzję genu NTRK została oceniona na podstawie badań jednoramiennych wchodzących w skład programu badawczego dla tego leku:

- badanie LOXO-TRK-14001;
- badanie NAVIGATE (LOXO-TRK-15002);
- badanie SCOUT (LOXO-TRK-15003).



4.1. Przeżycie całkowite

Jedynie dla analizy eksploracyjnej odnoszącej się do 55 pierwszych włączonych najwcześniej i kolejno do badania chorych, dla których dane zgromadzono do lutego 2019 roku osiągnięto medianę wynoszącą ponad 44 miesiące.

Z kolei w abstrakcie konferencyjnym Brose 2021 wskazano, że mediana OS nie została osiągnięta w czasie 24 miesięcy a wskaźnik przeżycia w czasie 36 miesięcy wyniósł 66% (95%CI: 56; 77).

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 8.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (25;75 percentyl)	Punkt końcowy	Populacja	Mediana (zakres)	N
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]















[^]na podstawie analizy eksploracyjnej przedstawionej w publikacji Hong 2020 wykazano, że dla podgrupy 55 chorych z populacji PAS w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 28,5 mies. (IQR: 24,8; 35,0) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 44,4 (36,5; n/o)

4.1.1. Zgon



W tabeli podano szczegółowe wyniki.

Tabela 9.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (25;75 percentyl)	Punkt końcowy	Populacja	n (%)	N
IRC					
					
					
					

4.2. PFS

4.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby



W abstrakcie konferencyjnym Brose 2021 wskazano, że mediana PFS wyniosła 25,8 m-ca (95% CI: 12,7; 51,1) w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 22,1 m-ca (autorzy abstraktu nie wskazali czy prezentowany wynik dotyczy oceny przez IRC czy oceny badacza).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 10.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (25;75 percentyl)	Punkt końcowy	Populacja	Mediana (zakres)	N
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.2.2. Częstość przeżycia wolnego od progresji choroby

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (25;75 percentyl)	Punkt końcowy		Populacja	n (%)	N



4.3. Odpowiedź na leczenie

4.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W abstrakcie konferencyjnym Brose 2021 zaprezentowano wyniki uzyskane do 20 lipca 2020 roku dla 140 chorych. Wykazano, że ORR odnotowano u 67% chorych (95%CI: 58; 75), w tym CR u 12% chorych, PR u 55% chorych, SD u 20% chorych, PD u 9% chorych (oceny nie dokonano u 4% chorych). Wskaźnik ORR u chorych bez przerzutów do OUN wyniósł 73% (95%CI: 45; 92).

[Redacted text block]

[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]	
						[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

█	█	█	█	█	█	█	
█	█	█		█	█	█	
		█		█	█	█	
		█		█	█	█	
		█	█		█	█	█
			█		█	█	█
			█		█	█	█
		█		█	█	█	
		█		█	█	█	
		█		█	█	█	
		█		█	█	█	
		█		█	█	█	
		█		█	█	█	
		█		█	█	█	
		█		█	█	█	
█		█	█	█			
█	█	█		█	█	█	
		█		█	█	█	
		█		█	█	█	
		█	█	█	█		
		█	█	█	█		

4.3.2. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie



W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 13.
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Mediana (25;75 percentyl)	N
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.3.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

[Redacted content]

Z kolei w abstrakcie konferencyjnym Brose 2021 przedstawiono informację, iż mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 49,3 m-ca (95%CI: 26,3; n/o) w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 23,2 miesiąca. Autorzy publikacji nie wskazali, czy przedstawiony wynik pochodził od IRC czy badacza.

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (25;75 percentyl)	Punkt końcowy	Podgrupa	Populacja	Mediana (zakres)	N
						1
						1
						1
						1
						1
						1
						1
						1
						1
						1
						1
						1

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (25;75 percentyl)	Punkt końcowy	Podgrupa	Populacja	Mediana (zakres)	N
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						

4.4. Zmiany docelowe

[Redacted text block]

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 15.
Maksymalne obniżenie sumy zmian docelowych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Średnia (SD)	N
[Redacted]					
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■
			[Redacted]	[Redacted]	■
[Redacted]					
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■
			[Redacted]	[Redacted]	■

5. Ocena skuteczności larotrektylibu względem komparatorów

[Redacted text block]

5.1. Przeżycie całkowite

[Redacted content]

Zestawienie danych dla poszczególnych komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Czas przeżycia całkowitego (wyniki dla komparatorów)

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

[Redacted text block]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (wyniki dla komparatorów)

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (wyniki dla komparatorów)

[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]	[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]	■	[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]
	[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]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	
	■		■
[REDACTED]			
[REDACTED]	■		■
	■		■
	■		■
	■		■
	■		■
[REDACTED]	■		■
	■		■
	■		■
	■		■
	■		■
	■		■
[REDACTED]	■		■
	■		■
	■		■
	■		■
	■		■

6. Ocena bezpieczeństwa larotrektyribu

W ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane dla ogólnej populacji chorych z obecnością fuzji genów NTRK. W raporcie uwzględniono dane dotyczące częstości występowania działań i zdarzeń niepożądanych ogółem. W ramach poszczególnych kategorii działań i zdarzeń niepożądanych w raporcie uwzględniono tylko zdarzenia występujące ogółem u co najmniej 5% chorych. Do uwzględnionych zdarzeń przedstawiono także częstości występowania poszczególnych stopni nasilenia tych zdarzeń, o ile były podane w dokumencie otrzymanym od Wnioskodawcy.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

W podrozdziałach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

6.1. Ciężkie działania niepożądane

[Redacted text]

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 19.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

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

[Redacted text]

6.2. Działania niepożądane

[Redacted text]

W abstrakcie konferencyjnym Brose 2021, w którym przedstawiono wyniki dla chorych reprezentujących 20 typów guzów litych z fuzją NTRK wskazano, że działania niepożądane o stopniu nasilenia 3-4 odnotowano u 12% chorych (n=17) a żaden chory nie zakończył leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

[Redacted text]

W tabeli poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[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]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]		
			[Redacted]	[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]

*czas trwania leczenia

6.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 21.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	n (%)	N	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[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]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]	

*czas trwania leczenia

6.4. Zdarzenia niepożądane

6.4.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

[Redacted text block]

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 22.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	n (%)	N
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	









































































*czas trwania leczenia

6.4.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

[Redacted text block]

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 23.
Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	n (%)	N

*czas trwania leczenia

6.4.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

[Redacted text]

W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

Tabela 24.

Częstość występowania nowotwórow łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	n (%)	N

*czas trwania leczenia

6.4.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

[Redacted text]

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]		[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]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]			

[REDACTED]

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
		██████████	██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
		██████████	██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
		██████████	██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
		██████████	██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
		██████████	██████████	██████████	
			██████████	██████████	
			██████████	██████████	
██████████	██████████				
██████████	██████████				
██████████	██████████	██████████			
	██████████	██████████			
	██████████	██████████			
	██████████	██████████			
	██████████	██████████			

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N	

*czas trwania leczenia

6.4.7. Zaburzenia psychiczne

[Redacted text block]

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 28.
Częstość występowania zaburzeń psychicznych

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	

*czas trwania leczenia

**zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania

6.4.9. Zaburzenia oka



W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

Tabela 30.
Częstość występowania zaburzeń oka

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*czas trwania leczenia

6.4.10. Zaburzenia ucha i błędnika



W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

Tabela 31.
Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N
					

*czas trwania leczenia

6.4.11. Zaburzenia serca



W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

Tabela 32.
Częstość występowania zaburzeń serca

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N
					

*czas trwania leczenia

6.4.12. Zaburzenia naczyniowe



W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

Tabela 33.
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N

*czas trwania leczenia

6.4.13. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 34.
Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

[Redacted]	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	n (%)	N	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*czas trwania leczenia

6.4.14. Zaburzenia żołądka i jelit

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 35.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N

Tabela 36.
Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	n (%)	N
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	

*czas trwania leczenia

6.4.16. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej



The table content is completely redacted with black bars.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	

*czas trwania leczenia

6.4.17. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

[REDACTED]

[REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 38.
Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	

*czas trwania leczenia

6.4.18. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania






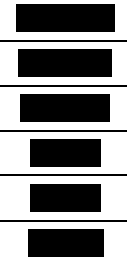



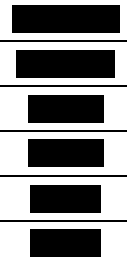


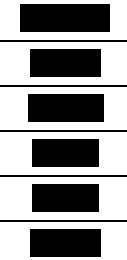

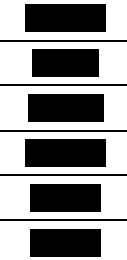
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

Tabela 39.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	n (%)	N
				
				
				
				
				
				

*czas trwania leczenia

	[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]	[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]	

6.4.19. Badania diagnostyczne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

Tabela 40.
Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych

*czas trwania leczenia

**zdarzenia niepożądane szczególnie zainteresowania

***najwyższy stopień nasilenia

6.4.20. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach



W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 41.
Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach

Badanie (publikacja)	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	n (%)	N	

*czas trwania leczenia

W ramach uzupełnienia danych dotyczących bezpieczeństwa o dane pochodzące z abstraktu konferencyjnego Laetsch 2021, w którym przedstawiono dane dla łącznie 331 chorych (data odcięcia danych: 20 lipca 2020 r.), w poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania złamań.

Autorzy publikacji wskazali, że większość z odnotowanych złamań nastąpiła wskutek upadku lub była związana z guzem. Większość spośród odnotowanych złamań, zarówno wśród dzieci, jak i dorosłych) wystąpiła w stopniu nasilenia 1.-2.

Żadne ze złamań nie zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem, jak również żaden chory nie zakończył leczenia przedwcześnie z powodu wystąpienia złamania.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Częstość występowania złamań

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		n (%)	N
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
Laetsch 2021_ab	b/d	Złamania ogółem	Dorośli	15 (7,0)	214
			Dzieci	9 (7,7)	117

7. Ocena bezpieczeństwa komparatorów

7.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (wyniki dla komparatorów)

[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]

Zestawienie wyników dla komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wyniki dla komparatorów)

[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]	[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]
[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]
	[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]	[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]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Vitrakvi®;
- dokumentu EMA z 2019 r. podsumowującego plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Vitrakvi® [EMA RMP 2019];
- FDA 2018;
- dane ze strony internetowej ADRReports [ADRReports 2021];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2021].

8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

Dodatkową analizę bezpieczeństwa produktu leczniczego Vitrakvi® przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vitrakvi® [ChPL Vitrakvi®].

8.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Skuteczność w różnych typach nowotworów

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

Zaburzenia neurologiczne

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

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

Przed pierwszą dawką i co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie okresowo podczas leczenia, należy monitorować czynność wątroby, łącznie z badaniami aktywności AIAT i AspAT. Badania powinny być wykonywane częściej u chorych ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Wstrzymać lub na stałe przerwać stosowanie produktu

lecniczego Vitrakvi® w zależności od nasilenia. W przypadku wstrzymania, dawka produktu leczniczego Vitrakvi® powinna być zmodyfikowana po ponownym rozpoczęciu jego stosowania.

Stosowanie z induktorami CYP3A4/P-gp

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

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję w trakcie przyjmowania Vitrakvi® i co najmniej przez jeden miesiąc po zaprzestaniu leczenia. Mężczyznom w wieku rozrodczym, będącym w związku z partnerką w wieku rozrodczym niebędącą w ciąży, należy zalecić stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia Vitrakvi® i przez co najmniej jeden miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Oddziaływanie innych leków na larotrektytib

Oddziaływanie inhibitorów CYP3A, P-gp i BCRP na larotrektytib

Larotrektytib jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A, P-glikoproteiny (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP). Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Vitrakvi® z silnymi inhibitorami CYP3A, inhibitorami P-gp i BCRP (np. atazanawirem, klarytromycyną, indynawirem, itrakonazolem, ketokonazolem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną, troleandomycyną, worykonazolem lub grejpfrutem) może zwiększać stężenie larotrektytibu w osoczu.

Dane kliniczne uzyskane u zdrowych dorosłych osób wskazują, że jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego Vitrakvi® z itrakonazolem (silnym inhibitorem CYP3A i inhibitorem P-gp i BCRP) 200 mg raz na dobę przez 7 dni zwiększało C_{max} i AUC larotrektytibu odpowiednio 2,8-krotnie i 4,3-krotnie.

Dane kliniczne uzyskane u zdrowych dorosłych osób wskazują, że jednoczesne podanie pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego Vitrakvi® z pojedynczą dawką 600 mg ryfampicyny (P-gp i inhibitorem BCRP) zwiększało C_{max} i AUC larotrektytibu odpowiednio 1,8-krotnie i 1,7-krotnie.

Oddziaływanie induktorów CYP3A i P-gp na larotrektylib

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Vitrakvi® z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A i P-gp (np. karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, ryfabutyliną, ryfampicyną lub zielem dziurawca zwyczajnego) może zmniejszać stężenie larotrektylibu w osoczu i należy tego unikać.

Dane kliniczne uzyskane u zdrowych dorosłych osób wskazują, że jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego Vitrakvi® z ryfampicyną (silnym induktorem CYP3A i P-gp) 600 mg dwa razy na dobę przez 11 dni zmniejszało C_{max} i AUC larotrektylibu odpowiednio o 71% i 81%. Brak danych klinicznych dotyczących wpływu umiarkowanego induktora, ale spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji na larotrektylib.

Oddziaływanie larotrektylibu na inne leki

Oddziaływanie larotrektylibu na substraty CYP3A

Dane kliniczne uzyskane u zdrowych dorosłych osób wskazują, że jednoczesne podawanie produktu leczniczego Vitrakvi® (100 mg dwa razy na dobę przez 10 dni) zwiększało C_{max} i AUC podawanego doustnie midazolamu 1,7-krotnie w porównaniu z midazolamem podawanym w monoterapii, co wskazuje, że larotrektylib jest słabym inhibitorem CYP3A. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania substratów CYP3A o wąskim zakresie terapeutycznym (np. alfentanilu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, fentanilu, pimozydu, chinidyny, syrolimusu lub takrolimusu) u chorych przyjmujących produkt leczniczy Vitrakvi®. Jeśli jednoczesne stosowanie tych substratów CYP3A o wąskim zakresie terapeutycznym jest wymagane u chorych przyjmujących produkt leczniczy Vitrakvi®, może być konieczne zmniejszenie dawki substratów CYP3A ze względu na działania niepożądane.

Oddziaływanie larotrektylibu na substraty CYP2B6

Badania in vitro wskazują, że larotrektylib indukuje CYP2B6. Jednoczesne podawanie larotrektylibu z substratami CYP2B6 (np. bupropionem, efawirenzem) może zmniejszać ich ekspozycję.

Wpływ larotrektylibu na inne substraty transportowe

Badania in vitro wskazują, że larotrektylib jest inhibitorem OATP1B1. Nie przeprowadzono badań klinicznych w celu zbadania interakcji z substratami OATP1B1. Dlatego nie można wykluczyć, że jednoczesne podawanie larotrektylibu z substratami OATP1B1 (np. walsartanem, statynami) może zwiększyć ich ekspozycję.

Wpływ larotrektytynu na substraty enzymów regulowanych PXR

Badania in vitro wskazują, że larotrektytib może indukować enzymy regulowane PXR (np. rodzina CYP2C i UGT). Jednoczesne podawanie larotrektytynu z substratami CYP2C8, CYP2C9 lub CYP2C19 (np. repaglinid, warfaryna, tolbutamid lub omeprazol) może zmniejszyć ekspozycję na te leki.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Obecnie nie wiadomo, czy larotrektytib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających układowo. Dlatego kobietom stosującym układowo działające hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić dodanie metody barierowej.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Na podstawie mechanizmu działania nie można wykluczyć uszkodzenia płodu w przypadku podawania larotrektytynu kobiecie w okresie ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vitrakvi® kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy.

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Vitrakvi® i przez co najmniej miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Ponieważ obecnie nie wiadomo, czy larotrektytib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających ogólnoustrojowo, kobietom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym należy zalecić dodanie metody barierowej.

W przypadku mężczyzn w wieku rozrodczym z niebędącymi w ciąży partnerkami w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Vitrakvi® i przez co najmniej miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania larotrektytynu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Vitrakvi® w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy larotrektytib/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków / niemowląt.

Podczas leczenia produktem Vitrakvi® i przez 3 dni po przyjęciu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu larotrektytibu na płodność. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym nie zaobserwowano istotnego wpływu na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vitrakvi® ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U chorych otrzymujących larotrektytib zgłaszano występowanie zawrotów głowy i zmęczenia, głównie stopnia 1 i 2 w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. To może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w tym okresie. Chorym należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, dopóki nie będą oni całkiem pewni, że terapia produktem leczniczym Vitrakvi® nie ma na nich niekorzystnego wpływu.

8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zwiększenie aktywności ALAT (32% chorych), zmęczenie (30% chorych), zaparcia (29% chorych), zawroty głowy (26% chorych), wymioty (23% chorych), niedokrwistość (23% chorych) i nudności (22% chorych). Większość działań niepożądanych była stopnia 1 lub 2.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste (1/10), częste (1/100 do <1/10) oraz niezbyt częste (1/1 000 do <1/100) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Vitrakvi®.

Tabela 45

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych z nowotworem ze stwierdzoną fuzją TRK leczonych produktem leczniczym Vitrakvi® w zalecanej dawce

	LAR	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Anemia	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby neutrofilii (neutropenia)*	
	Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Bardzo często
	Parestezje	Często
	Zaburzenia chodu	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często
	Zaparcia	
	Wymioty	
	Zaburzenia smaku	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Bardzo często
	Oslabienie mięśni	Częste
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT)	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	
	Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała)	
	Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Często

* odnotowano reakcję stopnia 4.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Vitrakvi® [ChPL Vitrakvi®]

Działania niepożądane zaobserwowane w populacji pediatrycznej wymieniono w tabeli poniżej.

Tabela 46

Częstość występowania działań niepożądanych u dzieci* z nowotworem ze stwierdzoną fuzją TRK leczonych produktem leczniczym Vitrakvi® w zalecanej dawce

	LAR	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Anemia	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby neutrofilii (neutropenia)	
	Zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia)	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
	Parestezje	
	Zaburzenia chodu	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często
	Zaparcia	
	Wymioty	
	Zaburzenia smaku	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Często
	Oslabienie mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (A1AT)	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	
	Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała)	
	Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	

* Niemowlęta/małe dzieci (od 28 dni do 23 miesięcy): odnotowano dwie reakcje zmniejszenia liczby neutrofilii (neutropenia) 4 stopnia. Reakcje stopnia 3 obejmowały siedem przypadków zmniejszenia liczby neutrofilii (neutropenia), trzy przypadki niedokrwistości, trzy przypadki zwiększenia masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała) i po jednym przypadku zwiększenia A1AT oraz wymiotów.

Dzieci (od 2 do 11 lat): nie zgłoszono reakcji stopnia 4. Zgłoszono 3 przypadki 3. stopnia, w którym zmniejszyła się liczba neutrofilii (neutropenia), i po jednym przypadku parestezji, bólów mięśniowych.

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Vitrakvi® [ChPL Vitrakvi®]

8.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia neurologiczne

W całej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa (n=196) zaburzeniami neurologicznymi najwyższego stopnia były reakcje stopnia 3, obserwowane u pięciu (3%) chorych i obejmujące zawroty głowy (chory dwóch chorych, 1%), parestezje (dwóch chorych, 1%) i zaburzenia

chodu (jeden chory, <1%). Łączna częstość występowania wynosiła 26% dla zawrotów głowy, 8% dla parestezji i 4% dla zaburzeń chodu. Zaburzenia neurologiczne prowadzące do modyfikacji dawki obejmowały zawroty głowy (2%), parestezje (1%) i zaburzenia chodu (<1%). U jednego chorego na stałe przerwano leczenie ze względu na zaburzenia chodu stopnia 3. We wszystkich przypadkach, z wyjątkiem jednego, chorzy z udokumentowaną aktywnością przeciwnowotworową, którzy wymagali zmniejszenia dawki, mogli kontynuować dawkowanie przy mniejszej dawce i (lub) schemacie.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

W całej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa (n=196) zwiększeniem aktywności aminotransferaz najwyższego stopnia było zwiększenie aktywności AIAT stopnia 4 u 2 chorego (1%) i zwiększenie aktywności AspAT u 1 chorego (<1%). Zwiększenie aktywności AIAT i AspAT stopnia 3 u odpowiednio dla obu parametrów 4 (2%) i 2 (1%) chorych. Większość przypadków zwiększenia stopnia 3 była przemijająca, występowała w pierwszym lub drugim miesiącu leczenia i ustępowała do stopnia 1 w miesiącach 3-4. Zwiększenie aktywności AIAT i AspAT stopnia 2 obserwowano odpowiednio dla obu parametrów u 10 chorych (5%) i 8 (4%), a zwiększenie aktywności AIAT i AspAT stopnia 1 obserwowano odpowiednio u 47 (24%) i 41 (21%) chorych.

Zwiększenie aktywności AIAT i AspAT prowadzące do modyfikacji dawki występowały odpowiednio u 10 chorych (5%) i 8 chorych (4%). Żaden z chorych trwale nie przerwał leczenia z powodu zwiększenia AIAT i AspAT do stopnia 3-4.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup chorych

Dzieci i młodzież

Spośród 196 chorych leczonych produktem leczniczym Vitrakvi® 73 (37%) chorych było w wieku od 28 dni do 18 lat. Spośród tych 73 chorych 40% było w wieku 28 dni do <2 lat (n=29), 41% było w wieku 2 lat do <12 lat (n=30), a 19% było w wieku 12 lat do <18 lat (n=14). Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (<18 lat) był spójny w zakresie rodzajów zgłaszanych działań niepożądanych z profilem obserwowanym w populacji dorosłych. Większość działań niepożądanych była o nasileniu w stopniu 1 lub 2 i ustąpiła bez konieczności modyfikacji dawki lub przerwania stosowania produktu leczniczego Vitrakvi®. Takie działania niepożądane jak wymioty (38% wobec 15% u dorosłych), zmniejszenie liczby leukocytów (16% wobec 11% u dorosłych), zmniejszenie liczby neutrofilii (27% wobec 7% u dorosłych) i wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (12% wobec 4% u dorosłych) występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku

Spośród 196 chorych w całej populacji do oceny bezpieczeństwa, którzy otrzymywali produkt leczniczy Vitakvi®, 35 chorych (18%) było w wieku 65 lat lub starszych, a 10 chorych (5%) było w wieku 75 lat lub starszych. Profil bezpieczeństwa u chorych w podeszłym wieku (≥65 lat) jest spójny z profilem obserwowanym u młodszych chorych (<65 lat). Takie działania niepożądane jak zaburzenia chodu (11% wobec 5% u wszystkich chorych dorosłych) występowały częściej u chorych w wieku 65 lat lub starszych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

8.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Planie zarządzania ryzykiem

Na stronie EMA odnaleziono dokument wydany w 2019 r. podsumowujący Plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Vitakvi®. Zamieszczono w nim szczegółowy opis działań mających zapewnić jak najbezpieczniejsze stosowanie produktu leczniczego. Zaznaczono, że RMP jest nieodłączną częścią sprawozdania z oceny publicznej EPAR (europejski publiczny raport oceny produktu leczniczego) i druków informacyjnych Vitakvi®.

W tabelach poniżej podsumowano informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania larotrektyribu. Należy podkreślić, iż informacje przedstawione w poniższych tabelach dotyczące zidentyfikowanego czy potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem larotrektyribu zostały zamieszczone w zaktualizowanych wersjach ChPL Vitakvi®.

Tabela 47

Podsumowanie istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vitrakvi®

Informacje	Czynniki i grupy ryzyka	Metody minimalizacji ryzyka
Istotne zidentyfikowane ryzyko		
Brak		
Istotne potencjalne ryzyko		
Ciężka reakcja neurologiczna	Ryzyko to zidentyfikowano na podstawie zdarzeń odnotowanych podczas badań klinicznych. Chorzy z pierwotnymi guzami OUN lub ze zmianami przerzutowymi, z nowotworem mózgu, operacjami lub urazami głowy w wywiadzie, chorzy ze , schorzeniami neurologicznymi oraz chorzy jednocześnie stosujący leki o działaniu neurotoksycznym mogą być narażeni na wystąpienie ciężkiej reakcji neurologicznej.	<ul style="list-style-type: none"> • Zaktualizowanie informacji w rozdz. 4.8 i 5.3 ChPL Vitrakvi®; • Konieczność poinstruowania chorego o zaprzestaniu prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (4.7 ChPL Vitrakvi®); • Rozważenie modyfikacji dawki (4.2 i 4.4 ChPL Vitrakvi®); • Lek wydawany tylko na receptę, przepisany przez lekarza specjalistę.
Ciężkie uszkodzenie wątroby wywołane przez leki	Ryzyko to zidentyfikowano na podstawie zdarzeń odnotowanych podczas badań klinicznych. Odnotowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię i żółtaczkę. Chorzy z zaburzeniami czynności wątroby, występującymi przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vitrakvi®, z przewlekłą chorobą wątroby lub chorzy jednocześnie stosujący leki o zidentyfikowanym działaniu hepatotoksycznym (wywołującym zaburzenia wątroby) są w większym stopniu narażeni na występowanie ciężkiego uszkodzenia wątroby.	<ul style="list-style-type: none"> • Zaktualizowanie informacji w rozdz. 4.2 i 4.8 i 5.2 ChPL Vitrakvi®; • Monitorowanie czynności wątroby (4.2 i 4.4 ChPL Vitrakvi®); • Rozważenie modyfikacji dawki (4.2 i 4.4 ChPL Vitrakvi®); • Lek wydawany tylko na receptę, przepisany przez lekarza specjalistę.
Ciężkie zakażenie powstałe wtórnice	Ryzyko to zidentyfikowano na podstawie klinicznych danych dot. bezpieczeństwa larotrektylibu (żadne zdarzenie nie zakwalifikowane jako związane z przyjmowaniem LAR) oraz na podstawie zdarzeń odnotowanych podczas badań klinicznych (neutropenia zdiagnozowana u około 12% chorych). Chorzy z chorobami hematologicznymi, jednocześnie stosujący leki o zidentyfikowanym działaniu hematotoksycznym, chorzy z immunosupresją, przewlekłą chorobą zakaźną i zapalną, chorzy narażeni na zakażenie chorobą zakaźną oraz pediatryczni chorzy ze złożonymi chorobami w wywiadzie (ang. complex past medical	<ul style="list-style-type: none"> • Zaktualizowanie informacji w rozdz. 4.8 ChPL Vitrakvi®; • Lek wydawany tylko na receptę, przepisany przez lekarza specjalistę.

Informacje	Czynniki i grupy ryzyka	Metody minimalizacji ryzyka
	histories) i/lub neutropenia występującą przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vitrakvi® są narażeni na pojawienie się tego działania niepożądanego.	
Upośledzenie rozwoju układu nerwowego u chorych pediatrycznych	<p>Ryzyko to zidentyfikowano na podstawie zdarzeń odnotowanych podczas badań klinicznych (nie zidentyfikowano żadnego zdarzenia niepożądanego). Upośledzenie rozwoju układu nerwowego u chorych pediatrycznych oceniane jest także w ramach ryzyka wystąpienia ciężkiej reakcji neurologicznej,</p> <p>Do czynników i grup ryzyka należą: niedożywienie, wcześniactwo, okołoporodowe niedotlenienie mózgu (np. porażenie mózgowe), choroby genetyczne, zakażenia i choroby przewlekłe, guzy mózgu (w tym łagodne), dysplazja oskrzelowo-płucna, małogłowie, wodogłowie, sepsa, zakażenie okołoporodowe (np. wirus Zika), enetropatia i toksyczność związana z czynnikami środowiskowymi, operacja serca w wywiadzie, wrodzona choroba serca, ciężki uraz głowy w wywiadzie, zaburzenia neurorozwoju (w tym stres psychospołeczny lub przemoc).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zaktualizowanie informacji w rozdz. 5.3 ChPL Vitrakvi®; • Lek wydawany tylko na receptę, przepisany przez lekarza specjalistę.
Brakujące informacje		
	Zastosowanie u kobiet w ciąży i karmiących	<ul style="list-style-type: none"> • Dane zamieszczone w rozdz. 5.3 i 4.6 ChPL Vitrakvi® • Wykonanie testu ciążowego i/lub zaprzestanie karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia • Lek wydawany tylko na receptę, przepisany przez lekarza specjalistę.
Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Vitrakvi®		Dane zamieszczone w rozdz. 4.8 ChPL Vitrakvi®

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu RMP 2019 [EMA RMP 2019]

W dokumencie RMP wymieniono także działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Zaliczono do nich przeprowadzenie po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu badania PASS (ON-TRK) dotyczącego oceny bezpieczeństwa oraz rocznego podsumowania danych pochodzących z rejestru EURACAN. W celu minimalizacji ryzyka podkreślona została konieczność monitorowania występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI, ang. adverse events of special interest), odnotowanych w trwających badaniach klinicznych: LOXO-TRK-14001, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15003

8.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA z 2018 r., w sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, przedstawiono informacje dotyczące możliwego zwiększenia ryzyka zakażenia, które może wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Vitrakvi®. Zwrócono uwagę na ryzyko wystąpienia neurologicznych działań niepożądanych oraz na konieczność poinstruowania chorego o zaprzestaniu prowadzenia pojazdów i obsługiwanie niebezpiecznych maszyn w przypadku pojawienia się działania neurotoksycznego związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Vitrakvi®. W zależności od stopnia ciężkości powstałych działań niepożądanych należy wstrzymać i zmodyfikować wysokość dawki lub trwale przerwać leczenie produktem leczniczym Vitrakvi®.

W dokumencie przedstawiono także ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące hepatotoksycznego działania produktu leczniczego Vitrakvi®. Zalecono monitorowanie poziomu prób wątrobowych, w tym ALT i AST, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc, jeśli jest to wskazane klinicznie. W zależności od stopnia ciężkości powstałych działań niepożądanych należy wstrzymać i zmodyfikować wysokość dawki lub trwale przerwać terapię Vitrakvi®.

W dokumencie przedstawiono ponad to ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące toksycznego działania produktu leczniczego Vitrakvi® wpływającego na rozwój zarodkowo-płodowy. Należy poinformować chorą będącą w wieku rozrodczym o występowaniu potencjalnego ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Vitrakvi®. Zwrócono

także uwagę, że w badaniach przedklinicznych larotrektytib powodował wady rozwojowe u szczurów i królików.

W dokumencie zamieszczono także informacje, dotyczące najczęściej występujących ($\geq 20\%$) działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u chorych leczonych produktem leczniczym Vitrakvi®, tj.: zmęczenie, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), kaszel, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT), zaparcia i biegunkę.

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania larotrektynibu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zgromadzono do 4 lutego 2021 r.

Tabela 48.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych larotrektynibem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	32
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2
Zaburzenia układu immunologicznego	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	8
Zaburzenia psychiczne	3
Zaburzenia układu nerwowego	18
Zaburzenia w obrębie oka	-
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia serca	4

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia naczyniowe	3
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	13
Zaburzenia żołądka i jelit	10
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	34
Badania diagnostyczne	15
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	15
Uwarunkowania społeczne	-
Procedury medyczne i chirurgiczne	-
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. product issues)	2

Data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2021 r.

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (34 zdarzenia).

8.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania larotrektylibu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych larotrektyribem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	34
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	5
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zaburzenia endokrynologiczne	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	10
Zaburzenia psychiczne	10
Zaburzenia układu nerwowego	49
Zaburzenia w obrębie oka	3
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia serca	4
Zaburzenia naczyniowe	9
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	20
Zaburzenia żołądka i jelit	24
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	11
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	21
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	72
Badania diagnostyczne	30
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	34
Uwarunkowania społeczne	-
Procedury medyczne i chirurgiczne	9
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. product issues)	-

Data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2021 r.


U chorych leczonych larotrektyribem najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (72 zdarzeń), zaburzenia układu nerwowego (49 zdarzenia) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (34 zdarzeń).


9. Ograniczenia

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

- brak badań klinicznych z grupą kontrolną dla larotrekty nibu – w analizie wykorzystano dowody z eksperymentalnych badań jednoramiennych tworzących program badawczy dla larotrekty nibu;
- wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla larotrekty nibu pochodzą z badań toczących się – wykorzystano najnowsze z aktualnie dostępnych danych, jednak nie są to ich ostateczne wyniki;
- brak porównania bezpośredniego i porównania pośredniego – wykorzystano jedyną możliwą możliwość porównania, tj. zestawienie wyników LAR względem komparatorów;
- badania włączone dla danego komparatora w danym rodzaju guzów litych różniły się w zakresie danych demograficznych, liczebności populacji, okresów obserwacji;
- pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach dla LAR był ORR a nie OS lub PFS;
- dla części wyników dotyczących LAR nie przedstawiono danych na temat okresu obserwacji;
- populacja chorych uczestniczących w badaniach dla komparatora nie miała oznaczonej obecności fuzji NTRK, jednak odzwierciedla praktykę kliniczną, ponieważ do tej pory nie było dostępnych leków ukierunkowanych na NTRK;
- nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia dla komparatorów dla wskazania mięsaki kości.

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia larotrekty nibem dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK). Oceny dokonano względem komparatora 



Analiza skuteczności larotrektyribu została przeprowadzona na podstawie danych [REDACTED] w 3 badaniach składających się na program badawczy dla analizowanej interwencji (badanie LOXO-TRK-14001, badanie SCOUT i badanie NAVIGATE). [REDACTED]

[REDACTED] Jako uzupełnienie analizy zaprezentowano wyniki 2 abstraktów konferencyjnych zawierających wyniki zgromadzone do 20.07.2020 r.

Wyniki dla larotrektyribu porównano z wynikami badań dla komparatorów w zakresie kluczowych punktów końcowych.

Ocena skuteczności

Zgromadzone wyniki świadczą jednoznacznie o znacząco wyższej skuteczności larotrektyribu w porównaniu z komparatorami w leczeniu guzów litych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena bezpieczeństwa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla larotrektylibu wykorzystano dane pochodzące z ChPL Vitrakvi®, EMA RMP 2019, FDA 2018 oraz z ADRReports 2021 i WHO UMC 2021.

W dokumentach tych wskazano, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), kaszel, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zaparcia i biegunki. Należy podkreślić, że większość działań niepożądanych występowała w nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

W dokumentach wskazano na ryzyko wystąpienia neurologicznych działań niepożądanych oraz zalecono monitorowanie wpływu LAR na funkcję wątroby.

Co istotne wykazano, że profil bezpieczeństwa LAR u dzieci i młodzieży (<18 lat) jest spójny w zakresie rodzajów zgłaszanych działań niepożądanych z profilem obserwowanym w populacji dorosłych.

Wnioski

Analiza porównawcza larotrektylibu stosowanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) względem komparatora ██████████ ██████████ wykazała znacznie wyższą skuteczność larotrektylibu dla kluczowych efektów zdrowotnych takich jak przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby czy odpowiedź na leczenie. Uzyskane dane przekładają się na poprawę jakości życia analizowanej grupy chorych oraz świadczą o utrzymywaniu się korzystnych efektów zdrowotnych w dłuższym okresie obserwacji.

Należy podkreślić, że z punktu widzenia aktualnej praktyki klinicznej leczenia guzów litych uzyskane wyniki mają tym większe znaczenie, że populację, dla której uzyskano tak korzystne wyniki stanowią chorzy, którzy realnie wykorzystali już inne możliwe do zastosowania w ich wskazaniu opcje terapeutyczne, bądź u których ze względu na stan kliniczny (np. guz jest nieoperacyjny, którego resekcja mogłaby doprowadzić do znacznego pogorszenia stanu zdrowia) nie jest możliwe zastosowanie leczenia o udowodnionej skuteczności. Wyniki te stanowią podstawę do stwierdzenia, iż larotrektylib stanowi opcję terapeutyczną o udowodnionej skuteczności dla grup chorych nie mających obecnie żadnych perspektyw leczenia.

Analiza profilu bezpieczeństwa larotrektyribu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest zasadniczo porównywalna. Uwzględniając jednak częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia, które wystąpiły u więcej niż 5% chorych należy wnioskować o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa larotrektyribu.

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

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie larotrektyribu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK).

11. Dyskusja

Analiza porównawcza larotrektyribu stosowanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) względem komparatora ██████████ ██████████ wykazała znacznie wyższą skuteczność larotrektyribu. Profil bezpieczeństwa larotrektyribu jest zasadniczo porównywalny a w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w 3.-4. stopniu nasilenia u co najmniej 5% chorych wydaje się być korzystniejszy w porównaniu z komparatorami.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na eksperymentalnych badaniach jednoramiennych ze stosunkowo liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest relatywnie wysoka. Należy podkreślić, że pomimo wykorzystania w analizie danych dla interwencji badanej wyłącznie z badań jednoramiennych, były to badania wysokiej jakości (oceniono je na 8 z 8 możliwych do przydzielenia punktów w skali NICE).

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z eksperymentalnych badań jednoramiennych. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania

obserwacyjne. Badana w analizie populacja może jednak zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej, gdyż uczestnikami programu badawczego byli zarówno dorośli, jak i dzieci. Populacja uczestników badań dla larotrektyntibu jest w pełni zgodna z populacją rejestracyjną a tym samym pozostaje w zgodzie z populacją wnioskowaną.

Do części niniejszego przeglądu systematycznego dotyczącej wyszukiwania opracowań wtórnych włączono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria systematyczności Cook. W wyniku oceny na podstawie skali AMSTAR 2 wykazano, że są to przeglądy bardzo niskiej jakości. Wykazano, że leki ukierunkowane na NTRK takie jak np. larotrektytib są skuteczne w leczeniu chorych na różne rodzaje nowotworów, wykazujących fuzję genu NTRK, a leczenie to jest dobrze tolerowane (w przypadku larotrektyntibu klinicznie znaczące zdarzenia niepożądane występowały rzadko, a 93% zdarzeń niepożądanych występowało w stopniu nasilenia 1.-2.). Zidentyfikowane dane jednoznacznie wskazują, że terapia celowana przynosi wymierne korzyści kliniczne, oceniane za pomocą wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Niewątpliwą zaletą tego rodzaju leczenia jest to, że można nią objąć chorych z takimi typami nowotworów, które tradycyjnie były uważane jako źle rokujące. Wnioski sformułowane przez autorów przeglądów systematycznych Chu 2020 oraz Pollack 2021 są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy co świadczy o wysokiej wiarygodności uzyskanych danych. [REDACTED]

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

Chorzy z nowotworami z fuzją NTRK reprezentują różnorodną grupę chorych, od niemowląt po osoby dorosłe oraz prezentują zróżnicowany zakres histologii guzów litych. Jest to grupa o dużej niezaspokojonej potrzebie medycznej. Obecnie chorzy z guzami litymi z fuzją genów NTRK są leczeni zgodnie z histologią guza według aktualnej praktyki klinicznej. Identyfikacja konkretnych docelowych zmian genomowych ma wpływ na zmianę praktyki onkologicznej polegającą na przejściu od „uniwersalnego” podejścia polegającego na kategoryzacji

nowotworów jedynie według histologii do terapii skupiających się na specyficznych czynnikach onkogennych [ACS 2018, Yates 2018].

Istotną różnorodność w zakresie populacji obserwowano zarówno wśród uczestników badań dla larotrektyntibu, jak również wśród chorych uczestniczących w badaniach włączonych dla komparatorów. Jednym ze źródeł zróżnicowania jest liczba wcześniejszych linii leczenia. Najnowsze doniesienia dla larotrektyntibu (poster konferencyjny Drilon 2021 oraz publikacja Bokemeyer 2021) wskazują jednoznacznie, że skuteczność LAR jest wysoka a czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz częstość występowania działań niepożądanych porównywalne niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe, znaczenie heterogeniczności populacji w tym przypadku jest nieznaczące i nie powinno być traktowane jako ograniczenie analizy tak jak ma to miejsce w przypadku wykonywania metaanalizy badań.

Mechanizm działania terapii celowanych powoduje, że w odróżnieniu od konwencjonalnych leków cytotoksycznych wywołują one niewiele działań niepożądanych. Możliwy jest indywidualny dobór terapii dla chorych, którzy odniosą największą korzyść z zastosowanego leczenia w wyniku genetycznej predyspozycji komórek nowotworowych na działanie leku [Krawczyk 2009]. Stosowanie terapii celowanej zapewnia więc maksymalne korzyści kliniczne i może poprawić jakość życia chorych [White-Al Habeeb 2016]. Oczekuje się również, że terapia ta może zmniejszyć całkowity koszt dla systemu opieki zdrowotnej, ponieważ unika się stosowania terapii nienakierowanej oraz wszelkich związanych z tym działań niepożądanych lub powikłań [White-Al Habeeb 2016].

Celem identyfikacji chorych z nowotworami mającymi ukierunkowane czynniki onkogenne jest zapewnienie chorym interwencji terapeutycznej, która powinna przynieść większe korzyści kliniczne w oparciu o specyficzne cechy molekularne lub komórkowe guza [Yates 2018]. Wykazano, że stosowanie precyzyjnej celowanej terapii poprawia wyniki u chorych w porównaniu ze standardową chemioterapią lub BSC [Massard 2017, Haslem 2017, Schwaederle 2016]. Co więcej, nowsze dane sugerują, że terapie ukierunkowane na określone czynniki onkogenne wykazały potencjał przekształcenia nieuleczalnych nowotworów złośliwych, takich jak przerzutowy NDRP, w przewlekłe stany chorobowe [Pacheco 2018]. Ponadto w przypadku niektórych nowotworów z fuzją genów NTRK, obecnie nie ma żadnych standardowych terapii wspomagających lub zalecanych terapii o udowodnionej skuteczności. Obecnie dostępne terapie stosowane u tych chorych mają ograniczoną skuteczność lub są

słabo tolerowane, a długoterminowa toksyczność stosowanego leczenia może wpływać negatywnie na jakość życia chorych, zwłaszcza w przypadku zastosowania kolejnych linii leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED] Do tej pory wykonywanie oznaczeń fuzji genu NTRK nie stanowiło standardu postępowania klinicznego ze względu na brak w praktyce klinicznej leków przeznaczonych do stosowania w tak precyzyjnie zdefiniowanej populacji.

Lek Vitrakvi® jest pierwszym w swojej klasie, wysoce selektywnym inhibitorem TRK, który wykazuje skuteczność w leczeniu dorosłych i dzieci z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi z fuzją genu NTRK, po wcześniejszej standardowej terapii lub jako terapia początkowa, gdy nie ma odpowiedniej opcji leczenia. Należy podkreślić, iż w przypadku chorych, u których występują guzy lite testy NTRK o wysokiej jakości są kluczowe w celu identyfikacji chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z zastosowania leku Vitrakvi®. Zastosowanie u tych chorych terapii celowanej może wydłużyć przeżycie chorych i zredukować koszty ponoszone przez system opieki zdrowotnej.

Z uwagi na rzadkie występowanie nowotworów z fuzją TRK, zróżnicowanie histologiczne nowotworów bez aktualnie dostępnych skutecznych terapii i oczekiwania dotyczące przeprowadzenia badań z grupą kontrolną uznano, że przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego dla leku Vitrakvi® nie jest praktycznie możliwe. Ponadto, biorąc pod uwagę dużą liczbę pierwotnych rodzajów nowotworów, które mają różny przebieg naturalny, nie było uzasadnione naukowo przeprowadzenie dla wszystkich tych typów nowotworów jednego dużego badania randomizowanego. Dlatego też należy wnioskować, że uzasadnione jest zastosowanie badania jednoramiennego i projektu badania koszykowego z pierwszorzędowym punktem końcowym w postaci ORR.

Choroby sierocę, w tym rzadkie nowotwory, stanowią poważne wyzwanie zdrowotne, ponieważ tradycyjne projekty badań, takie jak RCT, mogą nie włączyć wystarczającej liczby chorych, aby osiągnąć moc statystyczną i zostać ukończone w rozsądnych ramach czasowych. Koszykowe badanie kliniczne to nowszy projekt badania klinicznego, który pozwala na włączenie chorych z guzami o określonym profilu genetycznym zamiast określonej

histologii. Ma to na celu zwiększenie skuteczności w procesie opracowywania leków, aby umożliwić szybszy dostęp do terapii dla potrzebujących chorych. Koszykowe jednoramienne, nierandomizowane badania kliniczne są akceptowane w praktyce onkologicznej zarówno przez klinicystów, jak i organy regulacyjne.

[REDACTED]

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach dla LAR była ORR, co jest akceptowalnym podejściem w badaniach klinicznych w dziedzinie onkologii. Inne, bardziej bezpośrednie punkty końcowe takie jak OS, PFS przedstawiono w ramach analizy drugorzędowych punktów końcowych. Dane dotyczące OS są bardziej preferowane, jednak wymagają dłuższego czasu trwania badania by mediana OS była dojrzała. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Krótki czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie pozwala na wczesne stwierdzenie czy u danego chorego terapia jest skuteczna i chory uzyskuje realną korzyść z leczenia. Należy zdecydowanie podkreślić, iż czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas trwania OS uzyskany u chorych stosujących LAR jest niespotykanie długi.

Do badania SCOUT włączane były dzieci i młodzież, dla których jednym z kluczowych kryteriów włączenia było istnienie konieczności przeprowadzenia oszczędzającej operacji lub amputacji kończyn w celu całkowitego chirurgicznego usunięcia nowotworu. Wyniki przedstawione w raporcie wskazują, że lek Vitrakvi® zmniejsza potrzebę wykonywania operacji, które u niektórych dzieci i młodzieży z nowotworem z fuzją TRK mogą prowadzić do trwałego upośledzenia.

Profil bezpieczeństwa terapii LAR jest korzystny, częstość występowania zdarzeń niepożądanych o 3.-4. stopniu nasilenia była niewielka u chorych stosujących LAR (u chorych stosujących LAR w ramach programu badawczego większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała 1-2. stopień nasilenia).

Wysoka skuteczność larotrektyntibu znajduje odzwierciedlenie w poprawie jakości życia chorych. Zidentyfikowano publikację, w której przedstawiono wyniki oceny jakości życia chorych leczonych LAR w ramach badań NAVIGATE i SCOUT, gdzie jakość życia analizowana była jako eksploracyjny punkt końcowy. U większości chorych (zarówno dorosłych, jak i dzieci) zaobserwowano szybką, trwałą i znaczącą poprawę HRQoL. Chorzy zgłaszali poprawę w zakresie funkcjonowania i innych domen kwestionariuszy. Poprawa

ogólnego stanu zdrowia obserwowana była po kilku tygodniach leczenia LAR. Poprawa w zakresie oceny stanu zdrowia wydawała się korelować ze skutecznością kliniczną i utrzymywała się przez co najmniej 2 cykle u około dwóch piątych dorosłych chorych. Wyniki uzyskane w populacji dzieci w wieku co najmniej 2 lat korelowały z wynikami u dorosłych. Trwałą poprawę HRQoL odnotowano w czasie 2 miesięcy u ponad dwóch trzecich chorych.

Wnioskowana populacja docelowa obejmuje chorych, u których rokowanie jest wyjątkowo niekorzystne, finansowanie ze środków publicznych larotrektyntibu pozwoli na zapewnienie im dostępu do niezwykle skutecznej terapii, której efekty wyrażają się w zyskanych latach życia, co stanowi podstawową wartość każdego leku.

12. Załączniki

12.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 50

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla larotrekty nibu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
The U.S. National Institutes of Health (Clinical Trials)							
A Pilot and Surgical Study of Larotrectinib for Treatment of Children With Newly-Diagnosed High-Grade Glioma With NTRK Fusion	NCT04655404	Jeszcze nie rekrutuje	Nationwide Children's Hospital	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, badanie pilotażowe	Ocena stanu choroby u chorych pediatrycznych, u których zdiagnozowano glejaka z fuzją genu NTRK oraz ocena bezpieczeństwa podawania larotrekty nibu z chemioterapią i larotrekty nibu podczas radioterapii u chorych pediatrycznych.	Luty 2021	Grudzień 2025
Larotrectinib (LOXO-101, NSC# 788607) for Previously Untreated TRK Fusion Pediatric Solid Tumors and TRK Fusion Relapsed Pediatric Acute Leukemias	NCT03834961	W fazie rekrutacji	Children's Oncology Group	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, faza II	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa larotrekty nibu w leczeniu chorych z guzami litymi i z ostrą białaczką w stadium nawrotowym (populacja pediatryczna), wykazujących fuzję genu NTRK.	Wrzesień 2019	Maj 2022

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) - Phase 2 Subprotocol of LOXO-101 (Larotrectinib) in Patients With Tumors Harboring Actionable NTRK Fusions	NCT03213704	W fazie rekrutacji	National Cancer Institute (NCI)	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, faza II	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa larotrektytibu w leczeniu chorych pediatrycznych z guzami litymi, chłoniakami nieziarniczymi lub z zaburzeniami histiocytarnymi, wykazującymi fuzję genu NTRK.	Lipiec 2017	Wrzesień 2024
Expanded Access to Provide Larotrectinib (LOXO-101) for the Treatment of Cancers With a NTRK Gene Fusion	NCT03025360	Zatwierdzony do obrotu ²⁵	Bayer	Rozszerzony dostęp (włączani chorzy niekwalifikujący się lub niemający dostępu do trwającego badania klinicznego dot. LAR)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa larotrektytibu w leczeniu chorych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu NTRK.	-	-
A Phase 2 Basket Study of the Oral TRK Inhibitor Larotrectinib in Subjects With NTRK Fusion-positive Tumors	NCT02576431 ²⁶	W fazie rekrutacji	Bayer	Eksperymentalne, jednoramienne, z przyporządkowaniem równoległym, otwarte, faza II	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa doustnego inhibitora TRK larotrektytibu u chorych (dorosłych i dzieci) z guzami litymi wykazującymi fuzję genu NTRK.	Wrzesień 2015	Wrzesień 2025

²⁵ Status ten oznacza, że analizowana interwencja uzyskała zgodę FDA na dopuszczenie do obrotu

²⁶ rekord badania NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) włączonego do niniejszej analizy, które nie zostało zakończone

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
Prospective Non-interventional Study in Patients With Locally Advanced or Metastatic TRK Fusion Cancer Treated With Larotrectinib	NCT04142437	W fazie rekrutacji	Bayer	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Vitrakvi® u chorych (dorosłych i dzieci) z guzami litymi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, wykazującymi fuzję genu NTRK.	Kwiecień 2020	Marzec 2028
A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors	NCT02637687 ²⁷	W fazie rekrutacji	Bayer	Eksperymentalne, jednoramienne, z przyporządkowaniem równoległym, otwarte, faza I/II	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Vitrakvi® w leczeniu chorych pediatrycznych z guzami litymi przerzutów lub pierwotnymi guzami OUN, wykazującymi fuzję genu kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) (w I fazie obecność fuzji genu NTRK nie była wymagana u niemowląt).	Grudzień 2015	Wrzesień 2026
A Phase 1 Study of the Oral TRK Inhibitor Larotrectinib in Adult Patients With Solid Tumors	NCT02122913 ²⁸	Aktywne, już nie rekrutuje	Bayer	Randomizowane z przyporządkowaniem sekwencyjnym, otwarte, faza I	Ocena bezpieczeństwa larotrektytynu u dorosłych chorych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu NTRK. Ocena w jaki sposób lek się wchłania w organizmie ludzkim.	Maj 2014	Marzec 2021

²⁷ rekord badania SCOUT (LOXO-TRK-15003), które zostało włączone do niniejszej analizy (badanie nie zostało zakończone)

²⁸ rekord badania LOXO-TRK-14001, które zostało włączone do niniejszej analizy (badanie nie zostało zakończone)

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH)	NCT02465060	W fazie rekrutacji	National Cancer Institute (NCI)	Eksperymentalne, z przyporządkowaniem równoległym, otwarte, faza II	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych (w tym larotrektylibu) w leczeniu chorych (u których przeprowadzono testy genetyczne) z guzami litymi chłoniakami lub szpiczakami mnogimi, u których wystąpiła progresja choroby po przebyciu co najmniej 1 linii leczenia, będącego standardowym leczeniem w danej jednostce chorobowej lub dla których brak ujednoczonego podejścia terapeutycznego.	Sierpień 2015	Czerwiec 2022
NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) Screening Protocol	NCT03155620	W fazie rekrutacji	National Cancer Institute (NCI)	Eksperymentalne, z przyporządkowaniem równoległym, otwarte, faza II	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych (w tym larotrektylibu) w leczeniu pediatrycznych chorych (u których przeprowadzono testy genetyczne) z guzami litymi, chłoniakami nieziarniczymi lub z zaburzeniami histiocytarnymi, u których wystąpiła progresja choroby po przebyciu co najmniej 1 linii leczenia, będącego standardowym leczeniem w danej jednostce chorobowej lub dla których nie istnieje leczenie mogące wydłużyć długość życia.	Lipiec 2017	Wrzesień 2027

Data ostatniego wyszukiwania: 05.02.2021 r.

12.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych (larotrektytib)

Tabela 51.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]*	Wynik w bazie The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, ot, kw, tn]
#1	larotrectinib OR "LOXO-101" OR "LOXO101" OR "LOXO 101" OR "ARRY-470" OR "ARRY470" OR "ARRY 470" OR Vitrakvi OR "1223403-58-4" OR "1223405-08-0" OR "BAY2757556" OR "BAY-2757556" OR "BAY 2757556"	224	12	780
#2	[embase AND conference abstracts]/lim	n/d	n/d	346

*do każdego zapytania dodano deskryptor [All Fields]

↑publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (12), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 0, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0

Data wyszukiwania: 8.10.2021 r.

12.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych (larotrektytib)

Tabela 52.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	larotrectinib	37
	Vitrakvi	17
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(larotrectinib OR Vitrakvi)	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(larotrectinib OR Vitrakvi)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	larotrectinib	59
	Vitrakvi	42

■	[REDACTED]	I	II
■	[REDACTED]		
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■

Data wyszukiwania: 02.03.2021 r.

12.3.3. Czerniak

[REDACTED]

■	[REDACTED]	I	II
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■

■	■	■	■
■	■	■	■

Data wyszukiwania: 02.03.2021 r.

12.3.5. Mięsak tkanek miękkich (GIST)

■

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data wyszukiwania: 02.03.2021 r.

12.3.6. Mięsak tkanek miękkich (inne niż GIST)

■

■	■	■	■
■	■	■	■

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data wyszukiwania: 02.03.2021 r.

12.3.7. Mięsak tkanek miękkich (dzieci) i IFS

■

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data wyszukiwania: 03.03.2021 r.

12.3.8. Mięsak kości

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data wyszukiwania: 03.03.2021 r.

12.3.9. Rak piersi

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data wyszukiwania: 03.03.2021 r.

12.3.10.Rak dróg żółciowych

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data wyszukiwania: 03.03.2021 r.

12.3.11. Guzy OUN/glejaki

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data wyszukiwania: 04.03.2021 r.

12.3.12.Rak trzustki

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data wyszukiwania: 04.03.2021 r.

12.3.13.Rak tarczycy

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data wyszukiwania: 04.03.2021 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12.3.14.NDRP

[REDACTED]

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

■	■	■	■
	■		
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data wyszukiwania: 30.09.2021 r.

12.3.16.Czerniak

■

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data wyszukiwania: 30.09.2021 r.

12.3.17. Rak jelita i rak wyrostka

[Redacted text block]

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data wyszukiwania: 30.09.2021 r.

12.3.18. Mięsak tkanek miękkich (GIST)

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data wyszukiwania: 30.09.2021 r.

12.3.21.Rak piersi

■

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

■	[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]

Data wyszukiwania: 30.09.2021 r.

12.3.22. Mięsak kości

[REDACTED]

■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data wyszukiwania: 30.09.2021 r.

12.3.23.Rak dróg żółciowych

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data wyszukiwania: 30.09.2021 r.

12.3.24. Guzy OUN/glejaki

[Redacted text block]

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

[Redacted text block]

12.3.25.Rak trzustki

[REDACTED]

■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■
■	[REDACTED]	■	■

Data wyszukiwania: 30.09.2021 r.

12.3.26.Rak tarczycy

[Redacted text block]

■	[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]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Data wyszukiwania: 30.09.2021 r.

12.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 79.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Pollack 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: Bardzo niska	<ul style="list-style-type: none"> • Baza Medline (przez PubMed); • Baza Embase (przez embase.com); • Baza the Cochrane Library. Data przeszukania baz: b/d (szukano artykułów od powstania bazy danych do lutego / marca 2019 r.)	Opis skuteczności leczenia wybranych guzów litych z fuzją TRK w stadium zaawansowanym / z przerzutami przeprowadzony w celu wykonania porównania skuteczności larotrektyntibu z historycznymi danymi na temat leczenia guzów o specyficznych histologiach (dane oparte na standardach leczenia stosowanych w niedrobnokomórkowym raku płuca, raku jelita grubego, raku tarczycy, glejaku, mięsaku tkanek miękkich, raku ślinianek i włókniakomięsaku niemowlęcym)	<p>Dostępne dane obejmują niewielką populację chorych, ale wartość ORR w grupie chorych stosujących larotrektyntib w ramach badania koszykowego w porównaniu z grupą chorych z guzami litymi o 7 analizowanych histologiach (zwłaszcza w przypadku późniejszych linii leczenia), stanowiących populację odpowiadającą wskazanej do leczenia LAR, była wyższa. Pomimo faktu, że liczebność grupy była ograniczona, wynik porównania LAR z grupami historycznymi wskazał na LAR jako na skuteczną opcję leczenia. Larotrektyntib wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu chorych z guzami litymi z obecnością fuzji genu NTRK w stadium zaawansowanym / z przerzutami w szerokim zakresie guzów litych.</p> <p>Dane te mogą pomóc klinicyście w zrozumieniu miejsca terapeutycznego larotrektyntibu w terapii guzów litych. Biorąc pod uwagę wykazaną skuteczność larotrektyntibu został on uwzględniony w wytycznych NCCN jako rekomendowana opcja terapeutyczna w leczeniu guzów litych o różnych histologiach.</p> <p>W związku z rozwojem medycyny precyzyjnej i zmianami w projektach badań klinicznych istnieje potrzeba, aby zarówno lekarze, jak i decydenci mieli możliwość oceny korzyści klinicznej wynikającej z</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				zastosowania danej technologii w porównaniu do obecnie stosowanych terapii. Konieczne staje się dostarczenie danych pozwalających stwierdzić, w których obszarach zastosowanie określonej terapii zapewnia dostarczenie największej korzyści klinicznej.
Chu 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: Bardzo niska	<p>Ocena kliniczna, ekonomiczna, przegląd systematyczny HSUV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baza Embase; • Baza Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print [In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)]; • Baza EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews; • Baza EBM Reviews - ACP Journal Club; • Baza EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects; • Baza EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers; • Baza EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials; • Baza EBM Reviews - Cochrane Methodology Register; • Baza EBM Reviews - Health Technology Assessment; • Baza EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database; • Baza EconLit. <p>Data przeszukania baz: 25.10.2018</p> <p>Przegląd systematyczny kosztów / zużycia zasobów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baza Embase; 	Przeprowadzenie systematycznego przeglądu i metaanalizy, dotyczących analizy wykonalności klinicznej, jakości życia i dowodów ekonomicznych dla inhibitorów neurotroficznego receptora tyrozynowej kinazy (NTRK) u pacjentów z guzami litymi i obecnością fuzji genów NTRK	<p>Dane z analiz zbiorczych pokazują, że zarówno larotrektytib, jak i entrektytib, a także repotrektytib są skuteczne w leczeniu chorych na różne rodzaje nowotworów, wykazujących fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, a leczenie to jest dobrze tolerowane (w przypadku larotrektytibu istotne klinicznie zdarzenia niepożądane występowały rzadko, a 93% zdarzeń niepożądanych miało stopień 1 lub 2). Zidentyfikowane dane jednoznacznie wskazują, że terapia tymi lekami przynosi wymierne korzyści kliniczne, oceniane za pomocą wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Terapiami celowanymi molekularnie (personalizowanymi) można objąć chorych z takimi typami nowotworów, które tradycyjnie były uważane jako źle rokujące, a zatem dalszy rozwój medycyny personalizowanej należy uznać za priorytet w badaniach nad rakiem.</p> <p>Wnioskiem podkreślonym w przeglądzie systematycznym Chu 2020 była niedostateczna ilość danych dotycząca leków ukierunkowanych na NTRK. Spośród 19 zidentyfikowanych badań 1R opisujących 10 interwencji ukierunkowanych na NTRK, dane opisujące skuteczność kliniczną zostały opublikowane jedynie dla larotrektytibu, entrektytibu i repotrektytibu. Nie zidentyfikowano danych przedstawiających ocenę ekonomiczną, ocenę jakości życia czy ocenę użyteczności kosztowej. Konieczne jest dostarczanie kolejnych dowodów z badań klinicznych w celu odpowiedniego pozycjonowania</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> • Baza Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print [In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)]; • Baza EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trial; • Baza Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews; • Baza EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects; • Baza EBM Reviews - Health Technology Assessment; • Baza EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database; • Baza EconLit; <p>Data przeszukania baz: 25.01.2019</p>		<p>środków ukierunkowanych na TRK w schematach leczenia nowotworów, przez wzgląd na ciągle istniejące trudności w ich integracji z rutynową praktyką kliniczną.</p> <p>Włączenie leków ukierunkowanych na TRK do rutynowej praktyki klinicznej pozwoliłoby na zmianę paradygmatu postępowaniu z chorymi, w którym istotne jest przeprowadzanie testów do wykrywania biomarkerów, co umożliwiłoby wdrożenie leczenia opartego na genetycznym składzie guza, a nie jego lokalizacji. Zwrócono także uwagę, że przeprowadzenie metaanalizy porównującej działanie larotrektyntibu i entrektyntibu nie byłoby możliwe, ze względu na niewielki rozmiar populacji i niejednorodność grupy chorych. Dodatkowo, synteza wyników leków ukierunkowanych na NTRK, takich jak larotrektyntib czy entrektyntib w porównaniu z aktualnie stosowanymi schematami postępowania, stanowi wyzwanie.</p>

12.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 80.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		Pollack 2021	Chu 2020
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	Nie można odpowiedzieć
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	NIE
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE

Domena (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		Pollack 2021	Chu 2020
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	Nie można odpowiedzieć
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	Nie ma zastosowania
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji Shea 2017 zaznaczono podkreśleniem

12.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – larotrektytib

12.6.1. Badanie LOXO-TRK-14001

Badanie LOXO-TRK-14001 (publikacja Hong 2019, publikacja Drilon 2018, publikacja Hong 2020)
METODYKA
<p>Badanie jednoramienne, eksperymentalne, kohortowe, wieloośrodkowe, otwarte, fazy I;</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono dorosłych chorych z guzami litymi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z obecnością przerzutów, niezależnie od wykazywania fuzji genu kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK). Chorych przydzielono do 6 grup, stosując stratyfikację ze względu na wielkość przyjmowanej dawki larotrektyntibu (stosowano eskalację dawek w czasie 28-dniowych cykli w schemacie 3+3²⁹, larotrektytib przyjmowano w dawkach od 50 mg do 200 mg QD lub BID). Do badania mogli być włączeni także chorzy z pierwotnymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i z nowotworami przerzutowymi będący w stabilnym stanie neurologicznym i u których nie występowały objawy wymagające leczenia sterydami w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, spośród 70 chorych włączonych do badania utracono łącznie 64 chorych (91,4%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w kohorcie 1 utracono łącznie 4 (100,0%) z 4 chorych z powodu wystąpienia progresji choroby (100,0%); • w kohorcie 2 utracono łącznie 5 (100,0%) z 5 chorych, w tym 4 chorych z powodu wystąpienia progresji choroby (80,0%) i 1 chorego z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (20,0%); • w kohorcie 3 utracono łącznie 38 (88,4%) z 43 chorych, w tym 30 chorych z powodu wystąpienia progresji choroby (69,8%), 4 chorych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (9,3%), 3 chorych z powodu decyzji chorych (7,0%) oraz 1 chorego z innego powodu (2,3%); • w kohorcie 3a utracono łącznie 5 (100,0%) z 5 chorych, w tym 3 chorych z powodu wystąpienia progresji choroby (60,0%) i po 1 chorego z powodu decyzji chorego oraz z innego powodu (20,0%); • w kohorcie 4 utracono łącznie 6 (85,7%) z 7 chorych, w tym 3 chorych z powodu wystąpienia progresji choroby (42,9%), 2 chorych z powodu nieprzestrzegania zasad badania (28,6%) i 1 chorego z powodu decyzji chorego (14,3%); • w kohorcie 5 utracono łącznie 6 (100,0%) z 6 chorych z powodu wystąpienia progresji choroby (100,0%); <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Loxo Oncology Inc;</p> <p>Liczba ośrodków: 8 (Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji wynosiła 26,9 mies.. Badanie prowadzono w okresie od maja 2014 do sierpnia 2017 r. W publikacji Hong 2019 przedstawiono dane odcięte 19 lutego 2018 r.;</p> <p>Analiza statystyczna: dane dotyczące bezpieczeństwa i działania przeciwnowotworowego zostały podsumowane opisowo (statystyka opisowa);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>

²⁹ założeniem schematu 3+3 jest włączanie do jednej kohorty od 3 do 6 chorych, spośród których u wszystkich przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa w 28 dniu pierwszego cyklu leczenia w celu. Chorzy powinni stosować LAR w dawce odpowiadającej co najmniej 75% planowanej dla cyklu 1. dawki całkowitej, aby zostać zakwalifikowanymi do przeprowadzenia oceny wystąpienia DTL. Trzeci chory nie

Badanie LOXO-TRK-14001 (publikacja Hong 2019, publikacja Drilon 2018, publikacja Hong 2020)		
POPULACJA		
Kryteria włączenia:		
<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 r.ż.; • obecność guza litego w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami opornego na standardowe leczenie; • stan sprawności wynoszący 0-2 wg skali ECOG; • przewidywana długość życia wynosząca co najmniej 3 miesiące; • zachowana czynność narządów wewnętrznych (bezwzględna liczba neutrofilii wynosząca $\geq 1,5 \times 10^9/l$ niezależnie od czynników wzrostu podawanych w czasie co najmniej 7 dni przed badaniem przesiewowym, liczba płytek krwi wynosząca $\geq 100 \times 10^9/l$ niezależnie od przetoczenia krwi przeprowadzonego w czasie co najmniej 7 dni przed badaniem przesiewowym, poziom aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) nieprzekraczający 2,5-raza wartości górnej granicy normy lub nieprzekraczający 5-krotnej wartości górnej granicy normy w przypadku stwierdzenia przerzutu do wątroby, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej wynoszący ≥ 30 ml/min wg wzoru Cockrofta-Gaulta). 		
Kryteria wykluczenia:		
<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie badanej lub innej terapii przeciwnowotworowej w czasie 2 tygodni poprzedzających włączenie do badania; • przebycie poważnej operacji w czasie 4 tygodni poprzedzających włączenie do badania; • istotna klinicznie aktywna choroba sercowo-naczyniowa lub zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, przebyty w czasie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; • trwające, niekontrolowane zakażenie ogólnoustrojowe. 		
Dane demograficzne (Hong 2019)		
Parametr		LAR
Liczba chorych		70
Wiek, mediana (IQR) [lata]	Ogółem	59,5 (50; 66)
	Chorzy, u których nie stwierdzono obecności fuzji NTRK	61 (52; 67)/N=62
Mężczyźni, n (%)		35 (50,0)
Stan sprawności wg skali ECOG, n (%)	0	21 (30,0)
	1	47 (67,1)
	2	2 (2,9)
Typ nowotworu, n (%)	Nowotwór płuca	11 (15,7)
	Mięsak tkanek miękkich	9 (12,9)
	Nowotwór jelita grubego	8 (11,4)
	Nowotwór ślinianek	5 (7,1)
	Nowotwór piersi	4 (5,7)
	Nowotwór trzustki	4 (5,7)
	Nowotwór grasicy	4 (5,7)
	Nowotwór tarczycy	3 (4,3)
Mięsak kości		2 (2,9)

został włączony w przypadku odnotowania DTL u 2 pierwszych chorych przed włączeniem 3 chorego [Drilon 2018_protokół]

Badanie LOXO-TRK-14001 (publikacja Hong 2019, publikacja Drilon 2018, publikacja Hong 2020)		
	Nowotwór dróg żółciowych	2 (2,9)
	Nowotwór żołądka	2 (2,9)
	GIST	2 (2,9)
	Nowotwór wątroby	2 (2,9)
	Czerniak	2 (2,9)
	Nowotwór odbytu	1 (1,4)
	Nowotwór wyrostka robaczkowego	1 (1,4)
	Nowotwór o nieznanym ognisku pierwotnym	1 (1,4)
	Nowotwór endometrium	1 (1,4)
	Nowotwór krtani	1 (1,4)
	Neuroblastoma	1 (1,4)
	Nowotwór jamy ustnej	1 (1,4)
	Nowotwór jajnika	1 (1,4)
	Pierwotne guzy OUN	1 (1,4)
	Nowotwór nerki	1 (1,4)
Leczenie przeciwnowotworowe w wywiadzie, n (%)	Terapia ogólnoustrojowa	68 (97,1)
	Operacja	61 (87,1)
	Radioterapia	40 (57,1)
Liczba terapii ogólnoustrojowych w wywiadzie, n (%)	0	2 (2,9)
	1-2	24 (34,3)
	≥3	44 (62,9)
Dane demograficzne (chorzy z fuzją NTRK) (Drilon 2018, Hong 2019)		
Parametr		LAR
Liczba chorych		8
Wiek, mediana (zakres) [lata]		48 (28,0; 66,0)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		48 (36; 57,5)
Wiek, n (%)	<2 r.ż.	0 (0,0)
	2-5 r.ż.	0 (0,0)
	6-14 r.ż.	0 (0,0)
	15-39 r.ż.	3 (37,5)
	≥40 r.ż.	5 (62,5)
Mężczyźni, n (%)		7 (87,5)
Rasa, n (%)	Biała	8 (100,0)
	Azjatycka	0 (0,0)
	Czarna lub afroamerykańska	0 (0,0)
	Pozostali	0 (0,0)

Badanie LOXO-TRK-14001 (publikacja Hong 2019, publikacja Drilon 2018, publikacja Hong 2020)		
Stan sprawności wg skali ECOG ³⁰ , n (%)	0	4 (50,0)
	1	4 (50,0)
	2	0 (0,0)
Liczba chemioterapii ogólnoustrojowych w wywiadzie, n (%)	0 lub 1	3 (37,5)
	2	1 (12,5)
	≥3	4 (50,0)
Typ nowotworu, n (%)	Nowotwór płuca	1 (12,5)
	Mięsak tkanek miękkich	1 (12,5)
	Nowotwór jelita grubego	0 (0,0)
	Nowotwór ślinianek	3 (37,5)
	Nowotwór piersi	0 (0,0)
	Nowotwór trzustki	0 (0,0)
	Nowotwór grasicy	0 (0,0)
	Nowotwór tarczycy	1 (12,5)
	Mięsak kości	0 (0,0)
	Nowotwór dróg żółciowych	0 (0,0)
	Nowotwór żołądka	0 (0,0)
	GIST	2 (25,0)
	Nowotwór wątroby	0 (0,0)
	Czerniak	0 (0,0)
	Nowotwór odbytu	0 (0,0)
	Nowotwór wyrostka robaczkowego	0 (0,0)
	Nowotwór o nieznanym ognisku pierwotnym	0 (0,0)
	Nowotwór endometrium	0 (0,0)
	Nowotwór krtani	0 (0,0)
	Neuroblastoma	0 (0,0)
	Nowotwór jamy ustnej	0 (0,0)
Nowotwór jajnika	0 (0,0)	
Pierwotne guzy OUN	0 (0,0)	
Nowotwór nerki	0 (0,0)	
Stadium choroby (wartość początkowa)	Przerzutowe	8 (100,0)

³⁰ ocena w skali ECOG nadawana jest w skali 0-5, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność

Badanie LOXO-TRK-14001 (publikacja Hong 2019, publikacja Drilon 2018, publikacja Hong 2020)		
w momencie włączenia do badania, n (%)	Miejscowo zaawansowane	0 (0,0)
Przerzuty do OUN, n (%)	Nie	8 (100,0)
	Tak	0 (0,0)
Fuzja genu NTRK ³¹ , n (%)	NTRK1	2 (25,0)
	NTRK2	0 (0,0)
	NTRK3	6 (75,0)
Typ partnera fuzyjnego genu NTRK, n (%)	ETV6-NTRK3	6 (75,0)
	TPM3-NTRK1	0 (0,0)
	LMNA-NTRK1	1 (12,5)
	IRF2BP2-NTRK1	0 (0,0)
	SQSTM1-NTRK1	0 (0,0)
	CTRC-NTRK1	0 (0,0)
	GON4L-NTRK1	0 (0,0)
	PDE4DIP-NTRK1	0 (0,0)
	PLEKHA6-NTRK1	0 (0,0)
	PPL-NTRK1	0 (0,0)
	STRN-NTRK2	0 (0,0)
	TPM4-NTRK3	0 (0,0)
	TPR-NTRK1	1 (12,5)
	TRIM63-NTRK1	0 (0,0)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: LAR		
<p>Larotrektytib podawano doustnie QD lub BID w 28-dniowym cyklu leczenia, zwiększając wysokość dawek zgodnie ze standardowym schematem eskalacji dawki 3+3.</p> <p>Dozwolone były przerwy w stosowaniu LAR trwające do 4 tygodni i przeprowadzone w celu rekonwalescencji chorych, u których wystąpiły istotne klinicznie zdarzenia niepożądane (po upływie tego okresu chorzy mogli kontynuować stosowanie LAR w tej samej lub mniejszej dawce; w przypadku okresu rekonwalescencji trwającego dłużej niż 4 tygodnie wycofywano chorego z badania, z wyjątkiem stwierdzenia dobrej odpowiedzi na LAR i brak alternatywnego leczenia).</p> <p>Chorych przydzielano do 6 kohort:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 1: larotrektytib podawany w dawce 50 mg QD (4 chorych); • Kohorta 2: larotrektytib podawany w dawce 100 mg QD (5 chorych); • Kohorta 3: larotrektytib podawany w dawce 100 mg BID (całkowita dobową dawką leku 200 mg) (43 chorych); • Kohorta 3a: larotrektytib podawany w dawce 200 mg QD (4 chorych); • Kohorta 4: larotrektytib podawany w dawce 150 mg BID (całkowita dobową dawką leku 300 mg) (7 chorych); 		

³¹ obecność fuzji genu NTRK stwierdzano przed rozpoczęciem badania w laboratoriach certyfikowanych przez CLIA (lub równoważnych w przypadku laboratoriów zlokalizowanych poza USA) za pomocą metody sekwencjonowania nowej generacji lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ

Badanie LOXO-TRK-14001 (publikacja Hong 2019, publikacja Drilon 2018, publikacja Hong 2020)

- Kohorta 5: larotrektytib podawany w dawce 200 mg BID (całkowita dobową dawkę leku 400 mg) (6 chorych).

Zwiększanie przyjmowanej dawki LAR odbywało się według schematu eskalacji dawki, zgodnie z toksycznością ograniczającą dawkę (DLT) w 1 cyklu leczenia, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki tolerowanej (MTD). Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody przez chorego.

Leczenie wspomagające: dozwolono stosowanie leków wspomagających leczenie, zgodnych z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi oraz zaleceniami lekarza prowadzącego. Dozwolono stosowanie: hematopoetycznych czynników wzrostu w leczeniu neutropenii lub trombocytopenii (zgodnie z wytycznymi American Society for Clinical Oncology), z wyjątkiem ich profilaktycznego stosowania w cyklu 1., transfuzji, leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych oraz glikokortykoidów (prednizon lub inny równoważny lek w dawce do 10 mg na dobę), w tym przyjmowanych w postaci krótkich kursów doustnych glikokortykoidów w leczeniu astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc itd.. Nie zalecano przyjmowania silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie (wskazano punkty końcowe, dla których wyniki uwzględniono łącznie ze wszystkich 3 badań dla LAR)

- OS i częstość występowania zgonów;
- PFS i częstość przeżycia wolnego od progresji);
- odpowiedź na leczenie (częstość występowania odpowiedzi na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie);
- zmiany docelowe;
- ocena bezpieczeństwa

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- punkty końcowe nie odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w Analizie problemu decyzyjnego [APD Vitrakvi®] i nie spełniające kryteriów włączenia zdefiniowanych w rozdziale 3.4

12.6.2. Badanie SCOUT

Badanie SCOUT (LOXO-TRK-15003, publikacja Laetsch 2018a)
METODYKA
<p>Badanie jednoramienne, eksperymentalne, kohortowe, wieloośrodkowe, otwarte, fazy I;</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono niemowlęta, dzieci i młodzież z guzami litymi w stadium miejscowo zaawansowanym, z obecnością przerzutów lub z guzami OUN, niezależnie od wykazywania fuzji genu kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) (z wyjątkiem niemowląt w wieku od 1 miesiąca do poniżej 1 roku, których włączano do badania w przypadku stwierdzenia fuzji genu NTRK oraz z wyjątkiem II, rozszerzonej fazy badania, w której wymagano wykazywania fuzji genu NTRK). Chorych przydzielono do 3 grup, stosując stratyfikację ze względu na wielkość przyjmowanej dawki larotrektyntibu (dawka dostosowana do wieku i masy ciała chorego) zgodnie z projektem Rolling 6³² (włączanie chorych z obecnością fuzji genów TRK do poszczególnych kohort było możliwe także podczas przeprowadzania ocen toksyczności i wprowadzania zmian w protokole badania);</p> <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, spośród 24 chorych włączonych do badania utracono łącznie 10 chorych (41,7%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w kohorcie 1 utracono łącznie 2 (50,0%) z 4 chorych z powodu wystąpienia progresji choroby, w tym po jednym chorym wykazującym fuzję genu NTRK i niewykazującym fuzji genu NTRK (25,0%); • w kohorcie 2 utracono łącznie 4 (36,4%) z 11 chorych, w tym po 2 chorych niewykazujących fuzji genu NTRK z powodu wystąpienia progresji choroby oraz z powodu przebycia resekcji w stopniu R0 (18,2%); • w kohorcie 3 utracono łącznie 4 (44,4%) z 9 chorych, w tym 3 chorych niewykazujących fuzji genu NTRK z powodu wystąpienia progresji choroby (33,3%) i 1 chorego z powodu osiągnięcia toksyczności ograniczającej dawkę (DLT) (11,1%). <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Loxo Oncology Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: 8 (Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji dla chorych wykazujących obecności fuzji genu NTRK wynosiła 8,2 mies. (IQR: 5,2; 9,5). Badanie prowadzono w okresie od grudnia 2015 do kwietnia 2017 r. W publikacji Laetsch 2018 przedstawiono dane odcięte 17 lipca 2017 roku;</p> <p>Analiza statystyczna: analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą SAS (wersja 9.4). Dane dotyczące bezpieczeństwa i aktywności przeciwnowotworowej zostały przeanalizowane w sposób opisowy, ORR oszacowano z 95% przedziałem ufności przy użyciu metody Cloppera-Pearsona, czas trwania odpowiedzi oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera (mediana z 95% CI, obliczona za pomocą wzoru Greenwooda);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek od 1 miesiąca do 21 r.ż.; • chorzy z guzami litymi w stadium miejscowo zaawansowanym, z przerzutami lub z guzem OUN, u których stwierdzono nawrót lub progresję guza, u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na stosowane leczenie bądź dla których nie ma zalecanego, dostępnego schematu leczenia bez względu na histologię (w fazie II, rozszerzonej badania wymagano występowania zaawansowanych guzów litych z fuzją genu NTRK, w tym miejscowo zaawansowanego włókniakomięsaka typu niemowlęcego);

³² projekt Rolling 6 jest rozszerzeniem schematu dawkowania 3+3, stosowanego w populacji pediatrycznej. Polega na włączeniu maksymalnie 6 chorych do grupy stosującej określoną dawkę leku. Wysokość dawki przydzielona kolejnemu choremu włączonemu do badania określona zostaje na podstawie liczby chorych uczestniczących w badaniu i podlegających ocenie, liczby chorych, u których odnotowano toksyczność ograniczającą dawkę (DTL) oraz liczby chorych oczekujących na przeprowadzenie oceny leczenia w momencie włączenia nowego uczestnika badania [Doussau 2016]

Badanie SCOUT (LOXO-TRK-15003, publikacja Laetsch 2018a)

- obecność fuzji genu NTRK u chorych w wieku od 1 miesiąca do poniżej 1 roku (włączano także chorych na IFS w stadium miejscowo zaawansowanym, u których istniała konieczność przeprowadzenia oszczędzającej operacji lub amputacji kończyn w celu całkowitego chirurgicznego usunięcia nowotworu);
- obecność zmian sklasyfikowanych jako możliwe do oceny i/lub mierzalne wg kryteriów RECIST w wersji 1.1;
- ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona zgodnie z kryteriami neuroonkologicznymi lub zgodnie z międzynarodowymi kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie neuroblastoma;
- stopień sprawności wynoszący ≥ 50 wg skali Karnofsky'ego (dla chorych ≥ 16 r.ż.) lub skali Lansky'ego (dla chorych < 16 r.ż.);
- bezwzględna liczba neutrofilii wynosząca $\geq 1 \times 10^9/l$ i liczba płytek wynosząca $\geq 100 \times 10^9/l$;
- stężenie hemoglobiny wynoszące 8 g/dl;
- stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnej wartości granicy normy dla wieku;
- stężenie aminotransferazy alaninowej (AIAT) wynoszące ≤ 135 j./l.;
- szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej wynoszący ≥ 30 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy poniżej predefiniowanego stężenia właściwego dla płci i wieku;
- całkowite wyleczenie z ostrego działania toksycznego wszystkich terapii przeciwnowotworowych w wywiadzie, po upływie minimum 21 dni od mielosupresji będącej powikłaniem po chemioterapii (42 dni po przyjmowaniu nitrozomocznika), 14 dni od zakończenia przyjmowania hematopoetycznych czynników wzrostu i miejscowej radioterapii paliatywnej, 42 dni od znacznego napromieniowania szpiku kostnego, 56 dni od infuzji komórek macierzystych oraz okres półtrwania uprzednio stosowanych leków wynoszący mniej niż 2 tygodnie lub upływanie 5 okresów półtrwania od uprzednio stosowanych leków.

Kryteria wykluczenia:

- przebycie poważnej operacji w czasie 14 dni poprzedzających włączenie do badania;
- istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa lub skorygowany odstęp QT wynoszący > 480 milisekund;
- trwające, niekontrolowane zakażenie ogólnoustrojowe;
- obecność czynników wpływających na doustne przyjmowanie leków.

Dane demograficzne

Parametr		LAR
Liczba chorych		24
Wiek, mediana (IQR) [lata]		4,5 (1,3; 13,3)
Wiek, n (%)	1 miesiąc - <2 r.ż.	7 (29,2)
	2 r.ż. - <12 r.ż.	10 (41,7)
	12 r.ż. – 18 r.ż.	7 (29,2)
Mężczyźni, n (%)		12 (50,0)
Stan sprawności wg skali Karnofsky/Lansky, n (%)	50 - 60	1 (4,2)
	70 - 80	8 (33,3)
	90 - 100	15 (62,5)
Typ nowotworu, n (%)	Włóknakiomięsak niemowlęcy	8 (33,3)
	Pozostałe mięsaki tkanek miękkich ³³	7 (29,2)
	Rak brodawkowy tarczycy	2 (8,3)

³³ pozostałe mięsaki tkanek miękkich obejmują: mięsaki wrzecionowatokomórkowe (N=4), mięsaki niezróżnicowane (N=1) oraz guzy z różnicowaniem mioperikitycznym/miofibromatycznym (N=2).

Badanie SCOUT (LOXO-TRK-15003, publikacja Laetsch 2018a)		
	Pozostałe ³⁴	7 (29,2)
Fuzja genu NTRK ³⁵ , n (%)	NTRK1	9 (37,5)
	NTRK2	1 (4,2)
	NTRK3	7 (29,2)
	Nieudokumentowana	7 (29,2)
	Niewykryta	3 (12,5)
	Guz niemożliwy do analizy	4 (16,7)
Stadium nowotworu (wartość początkowa), n (%)	Zlokalizowany/nieresekcyjny	11 (45,8)
	Przerzutowy	8 (33,3)
	Inny ³⁶	5 (20,8)
Leczenie przeciwnowotworowe w wywiadzie, n (%)	Terapia ogólnoustrojowa	17 (70,8)
	Operacja	17 (70,8)
	Radioterapia	8 (33,3)
Liczba terapii ogólnoustrojowych w wywiadzie, n (%)	0	7 (29,2)
	1	7 (29,2)
	≥2	10 (41,7)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: LAR		
Larotrektytib podawano doustnie (w postaci kapsułek lub płynów) BID w 28-dniowym cyklu leczenia, zwiększając wysokość dawek dostosowanych do wieku i masy ciała chorego.		
Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności bez uprzednio określonej maksymalnej liczby cykli. Za zgodą badacza chorzy, u których wystąpiła progresja choroby i u których spodziewano się wystąpienia efektów klinicznych wynikających ze stosowania LAR, mogli kontynuować leczenie.		
Chorych przydzielano do 3 kohort:		
<ul style="list-style-type: none"> w kohorcie 1 i 2 schemat dawkowania LAR ustalono przy pomocy nomogramów na podstawie wieku i masy ciała chorego; symulacja została przeprowadzona przy użyciu platformy SimCyp. Schemat dawkowania ustalono w taki sposób, aby uzyskać pole pod krzywą stężenia leku we krwi (AUC) odpowiadające dawkom LAR dla dorosłych, wynoszących odpowiednio 100 mg (dawka zalecana do stosowania u dorosłych chorych w badaniu fazy II) oraz 150 mg BID. Przyjęto, że niemowlęta i dzieci poniżej 6 roku życia powinny być leczone niższymi dawkami LAR w przeliczeniu na powierzchnię ciała (BSA) niż starsze dzieci, młodzież i dorośli, w celu osiągnięcia takiego samego AUC. Na 		

³⁴ pozostałe typy nowotworów obejmują: rozproszone, wewnętrzne glejaki pontonowe (DIPG) (N=2), kostniamięśniaka (N=1), neuroblastomę (N=1), śródczaszkowego mięsaka z rodziny guzów Ewinga (ang. *intracranial Ewing-like sarcoma*) (N=1), rdzeniaka (N=1) i szyszniaka zarodnikowego (N=1); w żadnym z powyższych przypadków nie stwierdzono obecności fuzji genu NTRK

³⁵ obecność fuzji genu NTRK stwierdzano przed rozpoczęciem badania w laboratorium certyfikowanym przez CLIA za pomocą metody sekwencjonowania nowej generacji (N=15), fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (N=3) lub PCR z odwrotną transkrypcją (N=2) (protokół nie przewidywał testowania centralnego). W przypadku 4 chorych z guzami nie kwalifikującymi się do przeprowadzenia takiej analizy przyjęto brak obecności fuzji genu NTRK

³⁶ Inne stadium nowotworu obejmuje: pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (N=4) i śródczaszkowego mięsaka z rodziny guzów Ewinga (N=1)

Badanie SCOUT (LOXO-TRK-15003, publikacja Laetsch 2018a)

podstawie tych założeń w kohortach 1 i 2 stosowane dawki LAR wynosiły 17–96% i 30–208% dawki zalecanej do stosowania u dorosłych chorych w badaniu fazy II skorygowanej o BSA;

- chorzy włączeni do kohorty 3 stosowali dawkę LAR wynoszącą 100 mg/m² podawaną BID (maksymalnie 100 mg/dawka) niezależnie od wieku. Odpowiadało to maksymalnie 173% dawki zalecanej do stosowania u dorosłych chorych w badaniu fazy II.

Schematy dawkowania LAR w poszczególnych kohortach:

- Kohorta 1: larotrektytib podawany w dawce 100 mg AED + stosowane leczenie;
- Kohorta 2: larotrektytib podawany w dawce 150 mg AED + stosowane leczenie;
- Kohorta 3: larotrektytib podawany w dawce 100 mg/m²/dawka, maksymalnie 100 mg/dawka + stosowane leczenie.

Zwiększanie przyjmowanej dawki LAR odbywało się zgodnie z ustalonym planem leczenia dla każdej kohorty, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki tolerowanej (MTD), zgodnie z toksycznością ograniczającą dawkę (DLT) w 1 cyklu leczenia lub do momentu stwierdzenia na podstawie ekspozycji farmakokinetycznej, iż osiągnięta została zalecana dawka do badania fazy II.

Protokół badania zezwalał na zwiększanie dawki LAR już w 8 dniu 1 cyklu leczenia (za zgodą lekarza prowadzącego), następnie raz w każdym cyklu leczenia, z 50% wzrostem dawki u chorych, którzy nie osiągnęli AUC_{0–24} wynoszącego 3500 ng*h/mL (około 70% tej wartości u dorosłych chorych stosujących LAR w dawce 100 mg BID). Dane zbierano wewnątrz kohort, niezależnie od podwyższania dawki LAR w trakcie leczenia, w celu oceny DLT.

Dozwolone było przerwanie stosowania LAR przez okres do 21 dni w przypadku wystąpienia istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4. Chorzy, którzy odbyli rekonwalescencję po wystąpieniu takich zdarzeń niepożądanych, wznowiali leczenie LAR stosując niższe dawki leku.

Chorzy na mięsaki w stadium miejscowo zaawansowanym mogli przejść operację kontrolną po uzyskaniu odpowiedniej odpowiedzi guza. U chorych, którzy przeszli resekcję mięsaka tkanek miękkich w stopniu R0³⁷ wg klasyfikacji UICC, przerwano stosowanie LAR i wprowadzono okres obserwacji, polegający na diagnostyce za pomocą obrazowania radiologicznego przeprowadzanej co 3 miesiące. Chorym, którzy przeszli resekcję w stopniu R1³⁸ lub R2³⁹, pozwalano na kontynuację leczenia LAR bezpośrednio po operacji. Chorzy mieli możliwość zaprzestania stosowania LAR po ukończeniu co najmniej 6 cykli leczenia – po stwierdzeniu progresji choroby w okresie odstawienia leku mogli być ponownie leczeni.

Stopień zaawansowania choroby został określony przez badaczy na początku badania, a następnie pierwszego dnia każdego cyklu leczenia (opcjonalnie przeprowadzenie oceny w dniu 1 cyklu 2). Określano go za pomocą tomografii komputerową (CT), rezonansu magnetycznego (MRI) lub pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) klatki piersiowej, brzucha, miednicy i wszelkich innych obszarów, co do których istniało podejrzenie obecności zmian chorobowych. W przypadku chorych z włókniakomięsakiem dziecięcym w stadium miejscowo zaawansowanym dozwolone było przeprowadzenie oceny za pomocą prześwietlenia klatki piersiowej zamiast CT. U chorych z neuroblastoma przeprowadzano dodatkowo obustronną aspiracją szpiku kostnego i obustronną biopsję.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych monitorowano przez cały okres trwania badania i przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z Common Cancology National Criteria for Adverse Events (wersja 4.03).

Badania laboratoryjne, ukierunkowane na monitorowanie poziomu toksyczności i wskaźniki neurologiczne, wykonywano co tydzień w trakcie I cyklu leczenia, a następnie co 4 tygodnie. W celu przeprowadzenia analiz farmakokinetycznych pobierano od chorych próbki krwi. Stężenia LAR w osoczu oznaczono metodą chromatografii cieczowej/spektrometrii mas. U chorych, którym pobierano próbki płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) w standardowym schemacie leczenia, w trakcie trwania badania określano poziom stężenia LAR na podstawie pobranej próbki CFS, wraz z równoczesnym pobraniem próbek osocza.

Leczenie wspomagające: dozwolono stosowanie leków wspomagających leczenie, zgodnych z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi oraz zaleceniami lekarza prowadzącego. Dozwolono stosowanie: hematopoetycznych czynników wzrostu w leczeniu neutropenii lub trombocytopenii (zgodnie z wytycznymi

³⁷ stopień R0 oznacza resekcję radykalną, w granicach mikroskopowo wolnych od nowotworu; chorzy z marginesem histologicznie określonym jako ujemny

³⁸ stopień R1 oznacza resekcję mikroskopowo nieradykalną; pozostawienie utkania raka

³⁹ stopień R2 oznacza resekcję makroskopowo nieradykalną; widoczne pozostałości nowotworu, świadomie pozostawione przez chirurga

Badanie SCOUT (LOXO-TRK-15003, publikacja Laetsch 2018a)

American Society for Clinical Oncology), z wyjątkiem ich profilaktycznego stosowania w cyklu 1., transfuzji, leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych oraz glikokortykoidów (prednizon lub inny równoważny lek w dawce do 10 mg na dobę), w tym przyjmowanych w postaci krótkich kursów doustnych glikokortykoidów w leczeniu astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub innych ogólnoustrojowych, przewlekłych chorób, które są zwykle leczone krótkimi kursami glikokortykoidów. Nie zalecano przyjmowania silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4. Dozwolono także kontynuację leczenia wspomagającego, które chory stosował w stałych dawkach przez co najmniej 28 dni. W przypadku chorych z pierwotnymi guzami OUN dozwolone było stosowanie glikokortykoidów (np. deksametazonu) w celu zmniejszenia obrzęku otrzewnowego i poprawy deficytów neurologicznych, przy czym chorzy powinni przyjmować stałą dawkę leku na 5 dni przed i w dniu przeprowadzania badania MRI. Dozwolono przyjmowanie leków przeciwdrgawkowych (zgodnie ze wskazaniami). Leki przeciwpadaczkowe pobudzające enzymy (EIAED) i deksametazon w stałych dawkach były dozwolone do stosowania u chorych z guzami OUN i chorych z guzami z przerzutami.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie (wskazano punkty końcowe, dla których wyniki uwzględniono łącznie ze wszystkich 3 badań dla LAR)

- OS i częstość występowania zgonów;
- PFS i częstość przeżycia wolnego od progresji);
- odpowiedź na leczenie (częstość występowania odpowiedzi na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie);
- zmiany docelowe;
- ocena bezpieczeństwa

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- punkty końcowe nie odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w Analizie problemu decyzyjnego [APD Vitrakvi®] i nie spełniające kryteriów włączenia zdefiniowanych w rozdziale 3.4

12.6.3. Badanie NAVIGATE

Badanie NAVIGATE (LOXO-TRK-15002, publikacja Drilon 2018)	
METODYKA	
<p>Badanie jednoramienne, eksperymentalne, kohortowe, wieloośrodkowe, otwarte, fazy II;</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania kolejno włączono chorych (młodzieży i dorosłych) z guzami wykazującymi fuzję genu kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK). Chorych przydzielono do 8 kohort, stosując stratyfikację ze względu na typ nowotworu;</p> <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Loxo Oncology Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (podano jedynie informację, że badanie było wieloośrodkowe);</p> <p>Okres obserwacji: b/d;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d, przedziały ufności zostały obliczone przy użyciu metody Cloppera-Pearsona, a czas trwania odpowiedzi i przeżycie wolne od progresji oszacowano za pomocą metody Kaplana-Meiera (w nawiązaniu do oceny badacza);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 12 r.ż.; • chorzy z guzami litymi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami wykazującymi fuzję genu NTRK (NTRK1, NTRK2 lub NTRK3); • przebyta terapia standardowo stosowaną metodą leczenia (w przypadku dostępności takiego leczenia) odpowiednią dla typu guza i stopnia zaawansowania choroby lub małe prawdopodobieństwo tolerancji / pojawienia się efektów klinicznych związanych z wdrożeniem odpowiedniej metody leczenia; • stan sprawności wynoszący 0-3 wg skali ECOG (dla chorych zakwalifikowanych do kohorty 7 stopień sprawności wynoszący 50 pkt wg skali Karnofsky'ego); • obecność co najmniej 1 zmiany sklasyfikowanej jako mierzalna wg kryteriów RECIST w wersji 1.1 (chorzy ze zmianami, których nie można sklasyfikować jako mierzalne, zakwalifikowani zostali do kohorty 8, niezależnie od rodzaju guza). Dodatkowo chorzy zakwalifikowani do kohorty 7 musieli spełniać następujące trzy kryteria: leczenie (w tym radioterapia i/lub chemioterapia) w wywiadzie, przy czym leczenie za pomocą naświetlania zakończone >12 tygodni przed pierwszym dniem pierwszego cyklu terapii; ≥1 zmiana mierzalna dwuwymiarowa (potwierdzona badaniem MRI i możliwa do oceny wg kryteriów RANO), w tym co najmniej 1 zmiana o wymiarze ≥1 cm odnotowana na więcej niż jednym wycinku obrazowym oraz badanie obrazowe wykonane w czasie co najmniej 28 dni poprzedzających włączenie do badania (przyjmowanie stabilnej dawki sterydów co najmniej 5 dni przed badaniem obrazowym i podczas badania); • dostępność zarchiwizowanej tkanki nowotworowej (w przypadku jej niedostępności należy podjąć próbę wykonania biopsji guza podczas badania, o ile przeprowadzenie biopsji jest bezpieczne dla chorego); • zachowana czynność głównych organów (poziom aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) nieprzekraczający 2,5-krotnej wartości górnej granicy normy lub nieprzekraczający 5-krotnej wartości górnej granicy normy w przypadku stwierdzenia nieprawidłowej czynności wątroby wynikającej ze złośliwości nowotworu; stężenie bilirubiny nieprzekraczające 2,5-krotnej wartości górnej granicy normy, z wyjątkiem chorych z niedrożnością dróg żółciowych; stężenie kreatyniny w surowicy nieprzekraczające 2-krotnej wartości górnej granicy normy lub szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej wynoszący ≥30 ml/min wg wzoru Cockrofta-Gaulta); • zdolność chorego (lub opiekuna) do przestrzegania zasad leczenia ambulatoryjnego, umożliwienia monitorowania przebiegu leczenia i do uczestnictwa w zaplanowanych wizytach kontrolnych w ośrodkach badawczych; • gotowość kobiet i mężczyzn w wieku reprodukcyjnym do stosowania konwencjonalnych i skutecznych metod zapobiegania ciąży przez czas trwania badania i przez okres 3 miesięcy po jego zakończeniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p>	

Badanie NAVIGATE (LOXO-TRK-15002, publikacja Drilon 2018)

- stosowanie badanej lub innej terapii przeciwnowotworowej w czasie 2 tygodni poprzedzających włączenie do badania lub w czasie 5 okresów półtrwania tych leków oraz wystąpienie toksyczności po stosowaniu tych leków;
- udokumentowana progresja choroby po stosowaniu terapii zatwierdzonymi lub badanymi inhibitorami kinazy tyrozynowej ukierunkowanymi na TRK (do badania kwalifikowano chorych, którzy przerwali leczenie przed upływem 28 dni z powodu nietolerancji na lek lub toksyczności);
- obecność objawowych lub niestabilnych przerzutów do mózgu (do badania kwalifikowano chorych z bezobjawowymi przerzutami do mózgu lub z pierwotnymi guzami OUN);
- obecność współistniejących, niestabilnych nowotworów, które mogłyby wpłynąć na ocenę działania LAR;
- trwające, niestabilne zakażenie ogólnoustrojowe (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze), niestabilna choroba sercowo-naczyniowa⁴⁰ lub inna niestabilna choroba ogólnoustrojowa ograniczająca stosowanie się chorych do zaleceń;
- stwierdzenie u chorego zespołu złego wchłaniania lub każdego innego stanu chorego mającego wpływ na wchłanianie leków po podaniu doustnym;
- niemożność przerywania leczenia silnym inhibitorem CYP3A4⁴¹ lub silnym induktorem⁴² przed rozpoczęciem badania;
- ciąża lub laktacja.

Dane demograficzne

Parametr		LAR
Liczba chorych		35
Wiek, mediana (zakres) [lata]		59,0 (24,0; 76,0)
Wiek, n (%)	<2 r.ż.	0 (0,0)
	2-5 r.ż.	0 (0,0)
	6-14 r.ż.	0 (0,0)
	15-39 r.ż.	9 (25,7)
	≥40 r.ż.	26 (74,3)
Mężczyźni, n (%)		16 (45,7)
Rasa, n (%)	Biała	24 (68,6)
	Azjatycka	2 (5,7)
	Czarna lub afroamerykańska	2 (5,7)
	Pozostali	7 (20,0)
	0	11 (31,4)
	1	21 (60,0)

⁴⁰ niestabilna choroba sercowo-naczyniowa zdefiniowana została jako utrzymujące się, niestabilne ciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze wynoszące >150 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze wynoszące >100 mmHg pomimo stosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego), przebyte zawału serca mięśniowego lub udaru w ciągu 3 miesięcy od badania przesiewowego

⁴¹ w protokole badania silne inhibitory CYP3A4 zdefiniowano jako zwiększające AUC substratu ≥5-krotnie i zaliczono do nich: boceprewir, klarytromycynę, koniwaptan, sok grejpfrutowy, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, lopinawir, mibefradil, nefazodon, nelfinawir, pozakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worykonazol

⁴² w protokole silne induktory zdefiniowano jako zmniejszające AUC substratu o ≥80% i zaliczono do nich: avasimibe (brak polskiego odpowiednika), karbamazepina, fenytoina, ryfampina, dziurawiec zwyczajny

Badanie NAVIGATE (LOXO-TRK-15002, publikacja Drilon 2018)		
Stan sprawności wg skali ECOG ⁴³ , n (%)	2	3 (8,6)
Liczba chemioterapii ogólnoustrojowych w wywiadzie, n (%)	0 lub 1	17 (48,6)
	2	6 (17,1)
	≥3	12 (34,3)
Typ nowotworu, n (%)	Guz ślinianki	9 (25,7)
	Pozostałe mięsaki tkanek miękkich ⁴⁴	5 (14,3)
	Włóknakiomięsak niemowlęcy	0 (0,0)
	Guz tarczycy	4 (11,4)
	Guz jelita grubego	4 (11,4)
	Guz płuca	3 (8,6)
	Czerniak	4 (11,4)
	GIST	1 (2,9)
	Rak dróg żółciowych	2 (5,7)
	Guz wyrostka robaczkowego	1 (2,9)
	Guz piersi	1 (2,9)
	Guz trzustki	1 (2,9)
Stadium choroby (wartość początkowa w momencie włączenia do badania), n (%)	Przerzutowe	33 (94,3)
	Miejscowo zaawansowane	2 (5,7)
Przerzuty do OUN, n (%)	Nie	34 (37,1)
	Tak	1 (2,9)
Fuzja genu NTRK ⁴⁵ , n (%)	NTRK1	17 (48,6)
	NTRK2	0 (0,0)
	NTRK3	18 (51,4)
Typ partnera fuzyjnego genu NTRK, n (%)	ETV6-NTRK3	17 (48,6)
	TPM3-NTRK1	5 (14,3)
	LMNA-NTRK1	4 (11,4)
	IRF2BP2-NTRK1	2 (5,7)

⁴³ ocena w skali ECOG nadawana jest w skali 0-5, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność

⁴⁴ pozostałe mięsaki tkanek miękkich obejmują: szpiczaki (2 (3,6)/N=55), mięsaki, które nie zostały określone (2 (3,6)/N=55), nowotwory osłonek nerwów obwodowych (2 (3,6)/N=55), mięsaki wrzecionowatókomórkowe (3 (5,5)/N=55), miofibromatozę noworodkową (1 (1,8)/N=55) oraz zapalny guz miofibroblastyczny nerki (1 (1,8)/N=55)

⁴⁵ obecność fuzji genu NTRK stwierdzano przed rozpoczęciem badania w laboratoriach certyfikowanych przez CLIA (lub równoważnych w przypadku laboratoriów zlokalizowanych poza USA) za pomocą metody sekwencjonowania nowej generacji lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ

Badanie NAVIGATE (LOXO-TRK-15002, publikacja Drilon 2018)		
	SQSTM1-NTRK1	1 (2,9)
	CTRC-NTRK1	1 (2,9)
	GON4L-NTRK1	1 (2,9)
	PDE4DIP-NTRK1	0 (0,0)
	PLEKHA6-NTRK1	1 (2,9)
	PPL-NTRK1	1 (2,9)
	STRN-NTRK2	0 (0,0)
	TPM4-NTRK3	1 (2,9)
	TPR-NTRK1	0 (0,0)
	TRIM63-NTRK1	1 (2,9)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: LAR</p> <p>Larotrektytib podawano doustnie w dawce 100 mg BID w schemacie ciągłym. LAR podawano w postaci kapsułek twardych lub w postaci roztworu doustnego u chorych, którzy nie byli w stanie połknąć kapsułki. Jeden cykl leczenia trwał 28 dni.</p> <p>Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody przez chorego lub śmierci chorego.</p> <p>Leczenie LAR przerywano na okres do 4 tygodni w przypadku wystąpienia znaczących zdarzeń niepożądanych (zdarzenie niepożądane o stopniu wyższym niż 2 lub zmiana przynajmniej o 1 stopień w stosunku do wartości początkowej), zarówno hematologicznych, jak i niehematologicznych. Okres ten mógł zostać przedłużony na czas dłuższy niż 4 tygodnie w przypadku chorych, u których odnotowano korzyści kliniczne wynikające ze stosowania LAR. Kontynuowanie leczenia mogło odbywać się przy zastosowaniu tej samej dawki LAR jeśli wystąpienie zdarzenia niepożądanego uznano za niezwiązane z przyjmowaniem LAR lub przy zastosowaniu zmodyfikowanej dawki jeśli zdarzenie to uznano za związane z przyjmowaniem LAR.</p> <p>Chorych przydzielano do 8 kohort:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 1: NDRP; • Kohorta 2: nowotwory tarczycy; • Kohorta 3: mięsaki; • Kohorta 4: nowotwory jelita grubego; • Kohorta 5: nowotwory ślinianki; • Kohorta 6: nowotwory dróg żółciowych; • Kohorta 7: pierwotne guzy OUN; • Kohorta 8: inne typy nowotworów + przypadki niemierzalne (chorzy z guzami niemierzalnymi, kwalifikującymi się do oceny przy użyciu np. PET, przypisani do kohorty 8, zostali poddani ocenie przy użyciu tych samych metod, jakie są wykorzystywane do mierzenia progresji choroby; jednak nie zostali włączeni do analizy głównego celu badania). <p>Ocenę guza przeprowadzano przy użyciu tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego oraz suwmiarki (jeśli przypadek tego wymagał) na początku badania, co 8 tygodni w trakcie pierwszego roku leczenia, co 12 tygodni do czasu wystąpienia progresji choroby oraz w przypadku wystąpienia zmian skórnych. Każda odpowiedź guza na leczenie została potwierdzona po upływie 4 tygodni od momentu uzyskania odpowiedzi.</p> <p>Monitorowanie profilu bezpieczeństwa obejmowało przeprowadzanie badania fizykalnego, mierzenie masy ciała, wynik wg skali ECOG, występowanie zdarzeń niepożądanych, badania laboratoryjne (np. badania hematologiczne i biochemiczne surowicy, analiza moczu), przeprowadzenie badania elektrokardiograficznego (EKG) i analizę parametrów życiowych. Chorych poddawano także diagnostyce za pomocą obrazowania radiologicznego – badacz dokonywał oceny guza pod koniec parzystych cykli (w przypadku pierwszych 12 cykli), a następnie co 3 cykle. W przypadku chorych z pierwotnymi guzami OUN ocena ta została przeprowadzana pod koniec każdego z pierwszych 4 cykli, co dwa cykle w przypadku cykli 5-12, a następnie co 3 cykle, z jednoczesnym pobieraniem próbki krwi. Pobranie próbki krwi odbywało się w cyklu 1, 3 i 5. Wizyty w ośrodku badawczym odbywały się w 1 i 8 dniu pierwszego cyklu i w pierwszym dniu każdego kolejnego cyklu.</p>		

Badanie NAVIGATE (LOXO-TRK-15002, publikacja Drilon 2018)

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych monitorowano od momentu wyrażenia świadomej zgody przez uczestnika badania do upływu co najmniej 28 dni od otrzymania ostatniej dawki LAR. Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z Common Cancology National Criteria for Adverse Events (wersja 4.0.9).

Leczenie wspomagające: dozwolono stosowanie leków wspomagających leczenie, zgodnych z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi oraz zaleceniami lekarza prowadzącego. Dozwolono stosowanie: hematopoetycznych czynników wzrostu w leczeniu neutropenii lub trombocytopenii (zgodnie z wytycznymi American Society for Clinical Oncology), z wyjątkiem ich profilaktycznego stosowania w cyklu 1., transfuzji, leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych oraz glikokortykoidów (prednizon lub inny równoważny lek w dawce do 10 mg na dobę), w tym przyjmowanych w postaci krótkich kursów doustnych glikokortykoidów w leczeniu astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc itd.. Nie zalecano przyjmowania silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4. Dozwolono także kontynuację leczenia wspomagającego (np. przyjmowanie hormonu uwalniającego gonadotropinę lub agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący w przebiegu nowotworu prostaty i aktywatora receptora inhibitorów ligandu czynnika jądrowego kappa-B w przypadku obecności przerzutów do kości), które chory stosował w stałych dawkach przez co najmniej 28 dni. Dozwolono przyjmowanie leków przeciwnowotworowych, które stosowane są w leczeniu innych chorób (tj. rytuksymab w przypadku chorób autoimmunologicznych lub metotreksat w reumatoidalnym zapaleniu stawów) u chorych zdiagnozowanych pod kątem choroby nienowotworowej, którzy przyjmowali lek w stałych dawkach przez co najmniej 28 dni. W przypadku chorych z pierwotnymi guzami OUN dozwolone było stosowanie glikokortykoidów (np. deksametazonu) w celu zmniejszenia obrzęku otrzewnowego i poprawy deficytów neurologicznych, przy czym chorzy powinni przyjmować stałą dawkę leku na 5 dni przed i w dniu przeprowadzania badania MRI. W przypadku zajścia takiej konieczności dozwolano na przyjmowanie leków przeciwdrgawkowych, jednak należało unikać stosowania leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie (wskazano punkty końcowe, dla których wyniki uwzględniono łącznie ze wszystkich 3 badań dla LAR)

- OS i częstość występowania zgonów;
- PFS i częstość przeżycia wolnego od progresji);
- odpowiedź na leczenie (częstość występowania odpowiedzi na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie);
- zmiany docelowe;
- ocena bezpieczeństwa

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- punkty końcowe nie odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w Analizie problemu decyzyjnego [APD Vitrakvi®] i nie spełniające kryteriów włączenia zdefiniowanych w rozdziale 3.4

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]

46 [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]
[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]

47

[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]
	[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]	[REDACTED]

48 [REDACTED]

49 [REDACTED]

-						

-						

12.7. Charakterystyki badań pierwotnych dla komparatorów

12.7.1. NDRP

Tabela 84.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – NDRP (1)

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]
[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]	[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]	[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]	[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]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				

*dane demograficzne zostały przedstawione tylko dla podgrup będących przedmiotem zainteresowania niniejszej analizy

Tabela 86.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – NDRP (3)

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					

T					

T	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	■	■	■	■	■	■	

T	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
T					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]




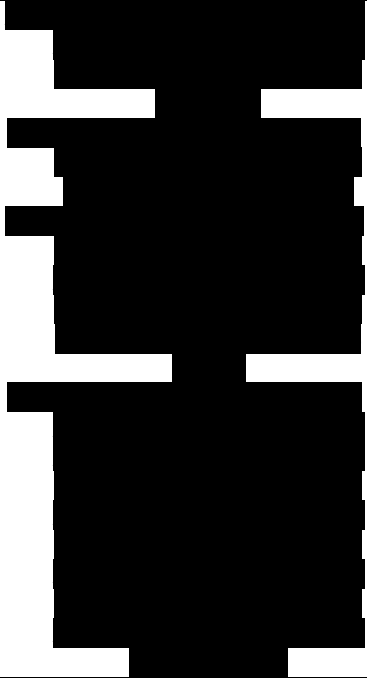
T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]				
[REDACTED]					
T	[REDACTED]				
T	[REDACTED]				
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					


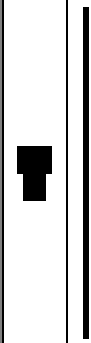
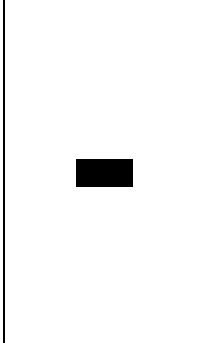
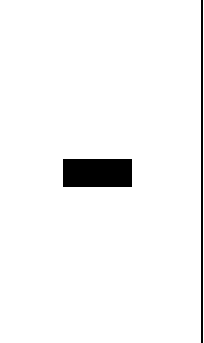
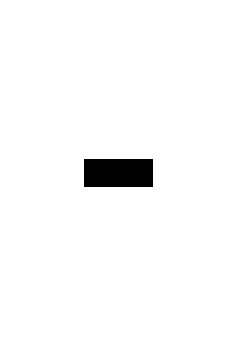
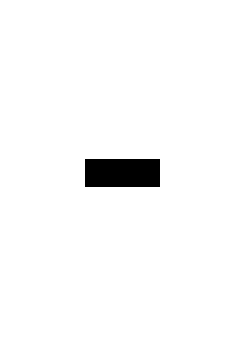
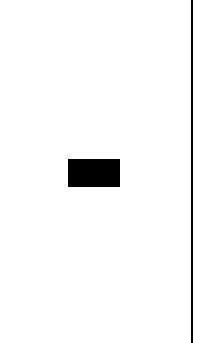
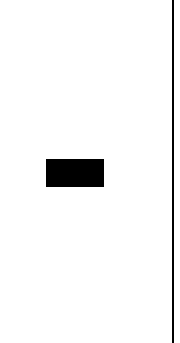
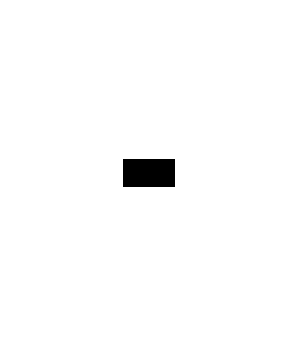

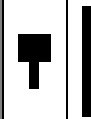


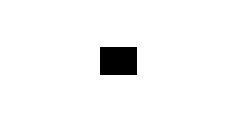
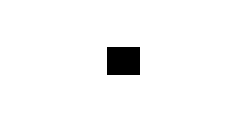


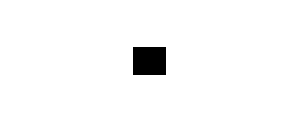


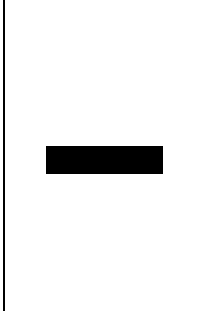
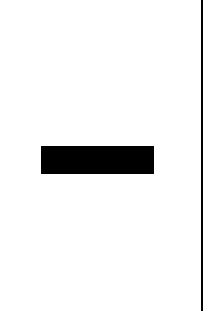

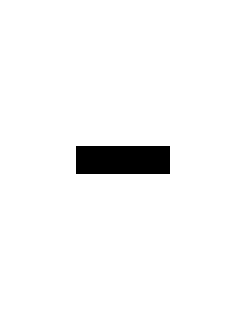
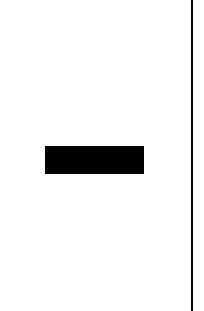
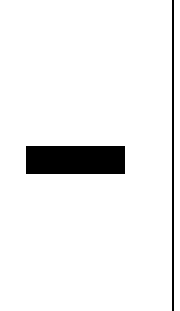
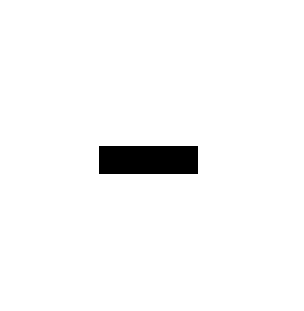









Tabela 87.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – NDRP (4)

T	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	I				
■	■	■	■	■	■

T	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
T	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
T	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	

T						
						
						
						

T	I				
					<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>					
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>				
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>				
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>					

Tabela 88.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – NDRP (5)

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	

12.7.3. Czerniak

Tabela 90.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – czerniak

[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]	[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]	[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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]				

	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

[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]		

12.7.5. Mięsak tkanek miękkich (GIST)

Tabela 92.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Identyfikator badania	Opis badania
Zestawienie badań włączonych do analizy	
1	[Redacted]
2	[Redacted]
3	[Redacted]
4	[Redacted]
5	[Redacted]
6	[Redacted]
7	[Redacted]
8	[Redacted]
9	[Redacted]
10	[Redacted]
11	[Redacted]
12	[Redacted]
13	[Redacted]
14	[Redacted]
Zestawienie badań włączonych do analizy	
15	[Redacted]
16	[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]
[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]

12.7.6. Mięsak tkanek miękkich (inne niż GIST)

Tabela 93.

Charakterystyka badań włączonych do analizy – mięsaki tkanek miękkich (inne niż GIST)

[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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

12.7.7. Mięsak tkanek miękkich (dzieci) i IFS

Tabela 94.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – mięsaki u dzieci i IFS

[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]
[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]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>			
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>			
[REDACTED]				

Tabela 96.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – rak piersi (2)

[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]
[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]				
[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]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		

12.7.9. Rak dróg żółciowych

Tabela 97.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – rak dróg żółciowych

[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]	
[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]			
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]		

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	

12.7.10. Guzy OUN/glejaki

Tabela 98.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – guzy OUN/glejaki (1)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]











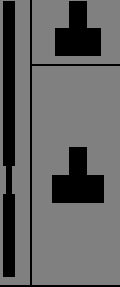

















[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[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]
	[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]	[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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		

I				
II				

12.7.12.Rak tarczycy

Tabela 101.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – rak tarczycy

[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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]					

12.8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
[REDACTED]	Green	Green	Red	Green	Green	Green
[REDACTED]	Green	Yellow	Red	Green	Green	Yellow
[REDACTED]	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
[REDACTED]	Green	Green	Red	Green	Green	Green
[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
[REDACTED]	Green	Green	Red	Green	Green	Green
[REDACTED]	Green	Green	Red	Red	Green	Green
[REDACTED]	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
[REDACTED]	Green	Green	Red	Red	Green	Green
[REDACTED]	Green	Yellow	Green	Yellow	Green	Green
[REDACTED]	Green	Green	Red	Green	Green	Green
[REDACTED]	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
[REDACTED]	Green	Yellow	Red	Red	Green	Green
[REDACTED]	Green	Green	Red	Green	Green	Green

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31	32	33	34	35
36	37	38	39	40	41	42
43	44	45	46	47	48	49
50	51	52	53	54	55	56
57	58	59	60	61	62	63
64	65	66	67	68	69	70
71	72	73	74	75	76	77
78	79	80	81	82	83	84
85	86	87	88	89	90	91
92	93	94	95	96	97	98
99	100	101	102	103	104	105

[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]

Legenda:

- kolor zielony – niskie ryzyko błędu
- kolor żółty – niejasne ryzyko błędu
- kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

12.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

12.9.1. Badania wykluczone – przegląd dla interwencji

Tabela 103.

Powody wykluczenia badań pierwotnych dla interwencji na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Albert 2019	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe dotyczące częstości występowania fuzji TRK u dzieci, niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Catherine M.A., Davis J.L., Federman N. I in., TRK Fusion Cancers in Children: A Clinical Review and Recommendations for Screening, J Clin Oncol 2019, 37(6):513-524
Ameline 2020	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dotyczące łącznie 113 dzieci, spośród których opisano wyniki 3 pierwszych przypadków dzieci z mięsakiem kości i fuzją NTRK	Ameline B., Saba K.H., Kovac M. I in., NTRK fusions in osteosarcoma are rare and non-functional events, J Pathol Clin Res 2020, 6(2):107-112
Berlin 2020_ab	Niewłaściwa metodyka	Opis 14 chorych na nowotwory przewodu pokarmowego z fuzją NTRK włączonych do badania NAVIGATE (NCT02576431)	Berlin J., Hong D.S., Deeken J.F. I in., Efficacy and safety of Larotrectinib in patients with TRK fusion gastrointestinal cancer, Journal of Clinical Oncology 2020, 38(4_suppl):824-824
Bhangoo 2019	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Bhangoo M.S., Sigal D. i in., TRK Inhibitors: Clinical Development of Larotrectinib, Current Oncology Reports 2019, 21(14):1-5
Bielack 2019	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku noworodka z IFS (dziecięcy włóknakiomięsak) (chory został włączony do badania NCT02637687, które jest obecnie na etapie rekrutacji uczestników)	Bielack S.S., Cox M.C., Nathrath M. I in., Rapid, complete and sustained tumour response to the TRK inhibitor Larotrectinib in an infant with recurrent, chemotherapy-refractory infantile fibrosarcoma carrying the characteristic ETV6-NTRK3 gene fusion, Annals of Oncology 2019, 30(Suppl_8):viii31-viii35
Boehmer 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący opracowań wtórnych i ustalania ceny	Boehmer C., Sherwin G., Gomiero C., Severi Bruni D., Investigating European HTA and Pricing for Histology-Agnostic Treatments, Value in Health 2019, PCN343:S503
Bokemeyer 2021	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki analizy post-hoc danych pochodzących z badań dla LAR, której celem była ocena zależności pomiędzy liczbą wcześniejszych linii	Bokemeyer C., Vassal G., Italiano A., i in., Impact of Disease Evolution on Efficacy Outcomes From Larotrectinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Tropicmyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Solid Tumors. JCO Precis Oncol. 2021 Sep 13;5:PO.21.00089

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		leczenia i stopniem zaawansowania choroby a skutecznością larotrektyntibu (wyniki przedstawiono łącznie dla N=164)	
Brose 2015_poster	Niewłaściwa populacja	Badanie 1R mające na celu ocenę dawkowania LAR, w którym uczestniczyło 15 chorych, spośród których u 1 zidentyfikowano fuzję NTRK	Brose M., Bauer T.M., Burris A. I in., LOXO-101, A Selective Pan-TRK Inhibitor for patients with TRK-alterations, s.386
Brose 2018_poster	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający dane dla 7 chorych na nowotwory tarczycy, spośród 55 chorych ogółem włączonych dla badań dla LAR	Brose M.S., Albert C.M., Waguespack S.G. I in., Activity of Larotrectinib in Patients with Advanced TRK Fusion Thyroid Cancer, s.1-16
Buerki 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku (niemowlę z rozpoznaniem glejaka mózgu)	Buerki R., Banerjee A., Zamorski A. i in., Successful treatment of an NTRK-fusion positive infantile glioblastoma with Larotrectinib, a targeted TRK inhibitor, Neuro-Oncology 2019, HGG-19:ii89-ii90
Burris 2015_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający opis badania NCT02122913 (badanie fazy Ia/IB)	Burris H.A., Brose M.S., Shaw A.T. I in., A first-in-human study of LOXO-101, a highly selective inhibitor of the tropomyosin receptor kinase (TRK) family, Journal of Clinical Oncology 33(15_suppl)
Burris 2015b_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający opis badania NCT02122913 (badanie fazy Ia/IB)	Burris H.A., Shaw A.T., Bauer T.M. I in., Abstract 4529: Pharmacokinetics (PK) of LOXO-101 during the first-in-human Phase I study in patients with advanced solid tumors: Interim update, Experimental and Molecular Therapeutics 2015, 75(15_suppl)
Coco 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie będące opisem serii przypadków w zakresie mechanizmów wykształcania się oporności na leczenie inhibitorami TRK (w tym LAR)	Cocco E., Schram A.M., Kulick A. I in., Resistance to TRK inhibition mediated by convergent MAP kinase pathway activation, Nat Med. 2019, 25(9):1422-1427
Corral Sanchez 2021	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku dziecka ze stwierdzonym włókniami mięsakiem typu niemowlęcego	Corral Sánchez M.D., Galán Gómez V., Sastre Urgelles A., i in., Treatment of infantile fibrosarcoma associated to an abdominal aortic aneurysm with larotrectinib: a case report. Pediatr Hematol Oncol. 2021 Aug;38(5):504-509
Deland 2021	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku (chora na glejaka skrzyżowania wzrokowego/podwzgórza włączona do badania NCT02637687)	Deland L., Keane S., Olsson Bontell T., I in., Discovery of a rare GKAP1-NTRK2 fusion in a pediatric low-grade glioma, leading to targeted treatment with TRK-inhibitor

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			larotrectinib, Cancer Biology & Therapy, 22:3, 184-195
Doebele 2015	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku (chora na mięsaka tkanek miękkich, włączona do badania NCT02122913)	Doebele R.C., Davis L.E., Valshnavi A. I in., An oncogenic NTRK fusion in a soft tissue sarcoma patient with response
Drilon 2016_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający dane dla 6 chorych z badania, do którego dostępne są już publikacje pełnotekstowe, w których zaprezentowano dane dla znacznie większej grupy chorych	Drilon A., Hong D., Deeken J. i in., A phase II basket study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in adult subjects with NTRK fusion-positive tumors, Annals of Oncology 2016, 27(Suppl_6):vi114-vi135
Drilon 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki dla 11 chorych na NDRP (chorzy biorący udział w badaniach: NCT02122913 i NCT02576431)	Drilon A., Kummar S., Moreno V. I in., Activity of Larotrectinib in TRK fusion lung cancer, Annals of Oncology 2019, 30(2_suppl):ii43-ii44
Drilon 2019a_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący 14 chorych z innymi niż pierwotne guzami litymi OUN (uczestnicy badań NCT02637687 i NCT02576431)	Drilon A.E., DuBois S.G., Farago A.F. I in., Activity of Larotrectinib in TRK fusion cancer patients with brain metastases or primary central nervous system tumors, Journal of Clinical Oncology 2019, 37(15_suppl):2006-2006
Drilon 2021_poster	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny zawierający wyniki analizy post-hoc danych pochodzących z badań dla LAR dotyczących relacji pomiędzy liczbą wcześniejszych linii leczenia oraz nasileniem choroby a skutecznością LAR	Drilon A.E., Shen L., van Tilburg C.M., I in., Larotrectinib in Non-CNS TRK Fusion Cancer Patients: Outcomes by Prior Therapy and Performance Status, ESMO 2021, 534P
DuBois 2018	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania dla LAR dotycząca 5 dzieci z mięsakami i stwierdzoną fuzją NTRK (data odcięcia: luty 2018)	DuBois S.G., Laetsch T.W., Federman N. i in., The Use of Neoadjuvant Larotrectinib in the Management of Children With Locally Advanced TRK Fusion Sarcomas, Cancer 2018, 124(21):4241-4247
Farago 2018_ab	Niewłaściwa metodyka	Opis 4 przypadków chorych na NDRP z NTRK spośród 55 chorych ogółem włączonych dla badań dla LAR	Farago A., Kummar S., Ibabekci S. i in., Rapid, Robust and Durable Responses to Larotrectinib in Patients with TRK Fusion Non-Small Cell Lung Cancer, Journal of Thoracic Oncology 2018, 13(10S):S597-S598
Farago 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Opis 11 chorych z NDRP i fuzją NTRK włączonych do badań NCT02122913 i NCT02576431	Farago A., Kummar S., Moreno V. i in., Activity of Larotrectinib in TRK Fusion Lung Cancer, Journal of Thoracic Oncology 2019, 14(10S):S283-S284

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Farago 2020	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Farago A.F., Demetri G.D., Larotrectinib, a selective tropomyosin receptor kinase inhibitor for adult and pediatric tropomyosin receptor kinase fusion cancers, <i>Future Oncol.</i> 2020, 16(9):417-425
Federman 2019	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Federman N., McDermott R., Larotrectinib, a highly selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor for the treatment of TRK fusion cancer, <i>Expert Review of Clinical Pharmacology</i> 2019, 12(10):931-939
Felip 2017_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący opracowania wtórnego na temat terapii stosowanych w leczeniu NDRP	Felip E., Emerging Target Therapy in NSCLC, <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2017, 12(11S2):S1628-S1629
Filippi 2021	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook	Filippi R., Depetris I., Satolli M.A., Evaluating larotrectinib for the treatment of advanced solid tumors harboring an NTRK gene fusion. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2021 Apr;22(6):677-684
Gallego Melcon 2017_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny stanowiący opis metodyki do badania będącego w fazie rekrutacji chorych (NCT02637687)	Gallego Melcon S., Phase 1/2 study of the selective TRK inhibitor Larotrectinib, in pediatric patients with cancer, <i>Annals of Oncology</i> 2017, 28(suppl_5):v122-v141
George 2019	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe dotyczące możliwości systemowego leczenia mięsaków tkanek miękkich i mięsaków kości	George S., Developments in Systemic Therapy for Soft Tissue and Bone Sarcomas, <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 2019, 17(5.5):625-628
Halalsheh 2018	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku niemowlęcia z nerczakiem mezoblastycznym, leczonego LAR	Halalsheh H., McCarville M.B., Nell M. I in., Dramatic bone remodeling following Larotrectinib administration for bone metastasis in a patient with TRK fusion congenital mesoblastic nephroma, <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2018, 65:1-3
Hardit 2019_ab # 269	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku dziecka z IFS, leczonego LAR	Hardit V., Rafique A., Falcon C. i in., Role of Larotrectinib in management of infantile fibrosarcoma, <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2019, 66:S123-S-124
Hemming 2020	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku dorosłej chorej z mięsakiem i fuzją NTRK, która była leczona LAR i selitrektylibem	Hemming M.L., Nathenson M.J., Lin J.R. I in., Response and mechanisms of resistance to Larotrectinib and selitrectinib in metastatic undifferentiated sarcoma harboring oncogenic fusion of NTRK1, <i>JCO Precis Oncol.</i> 2020, 4:79-90
Hochmair 2019	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku dorosłej chorej z NDRP i fuzją NTRK, która była leczona LAR	Hochmair M.J., Setinek U., Krenbek D. I in., Rapid Clinical and Radiologic Response With Larotrectinib Treatment in a Patient With TRK-Fusion-Positive Metastatic Lung Cancer, <i>Clinical Lung Cancer</i> 2020, 21(2): E49-E53

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Hong 2016_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący badania opublikowanego w pełnym tekście	Hong D.S., Farago A.F., Brose M.S. I in., Abstract CT008: Clinical safety and activity from a phase I study of LOXO-101, a selective TRKA/B/C inhibitor, in solid-tumor patients with NTRK gene fusions, Cancer Research 2016, 76(14_suppl)
Hong 2016_ppt	Niewłaściwa metodyka	Prezentacja zawierająca wyniki badania NCT02122913 dla łącznie 43 chorych włączonych do badania (dostępne są wyniki dla większej populacji chorych)	Hong D.S., Farago A.F., Brose M.S. I in., Clinical safety and activity from a phase I study of LOXO-101, a selective TRKA/B/C inhibitor, in solid-tumor patients with NTRK gene fusions., AACR Annual Meeting 2016
Hong 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący wyników dla 83 chorych z fuzją NTRK będących uczestnikami badań NCT02122913 i NCT02576431. W analizie wykorzystano dane dla większej liczby chorych	Hong D.S., Kummar S., Farago A.F. I in., Larotrectinib efficacy and safety in adult TRK fusion cancer patients, Journal of Clinical Oncology 2019, 37(15_suppl):3122-3122
Hyman 2017_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający dane dla 55 chorych ogółem włączonych do badań dla LAR	Hyman D.M., Laetsch T.W., Kummar S. i in., The efficacy of larotrectinib (LOXO-101), a selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor, in adult and pediatric TRK fusion cancers, Journal of Clinical Oncology 2017, 35(18_suppl)
Hyman 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający dane dla 55 chorych ogółem włączonych do badań dla LAR	Hyman D., Tan D.S.W., van Tilburg C. I in., Durability of response with Larotrectinib in adult and pediatric patients with TRK fusion cancer, Annals of Oncology 2019, 30(9_suppl):ix123
Hyman 2019b_ab	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny dotyczący leczenia z zastosowaniem selitrektynybu	Hyman D., Kummar S., Farago A. i in., Abstract CT127: Phase I and expanded access experience of LOXO-195 (BAY 2731954), a selective next-generation TRK inhibitor (TRKi), Cancer Research 2019, 79(13_suppl)
Italiano 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający dane dla 53 chorych ogółem włączonych dla badań dla LAR, u których analizowano wskaźnik GMI	Italiano A., Nanda S., Keating K. i in., Growth modulation index (GMI) as a comparative measure of clinical activity of larotrectinib versus prior systematic treatment in adult and pediatric TRK fusion cancer patients, Annals of Oncology 2019, 30(suppl_5):v183-v184
Jiao_2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący oceny współwystępowania fuzji NTRK z innymi mutacjami genów u chorych z guzami litymi	Jiao X., Lokker A., Snider J. i in., Co-occurrence of NTRK fusions with other genomic biomarkers in cancer patients, Annals of Oncology 2019, 30(suppl_5):v29-v30
Jørgensen 2019	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Jørgensen J.T., A paradigm shift in biomarker guided oncology drug development, Ann Transl Med 2019, 7(7):148-1 – 148-7

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Kheder 2018	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Kheder E.S., Hong D.S., Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins, <i>Clinical Cancer Research</i> 2018, 24(23):5807-5814
Khotskaya 2017	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Khotskaya Y.B., Holla V.R., Farago A.F. i in., Targeting TRK family proteins in cancer, <i>Pharmacology & Therapeutics</i> 2017, 173:58-66
Kummar 2018	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Kummar S., Lassen U.N., TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy, <i>Targeted Oncology</i> 2018, 13:545-556
Kummar 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający dane dla 37 chorych na nowotwory tarczycy spośród 55 chorych ogółem włączonych do badań dla LAR	Kummar S., Mascarenhas L., Geoerger B. I in., Patient-reported outcomes from two global multicenter clinical trials of children and adults with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion cancer receiving larotrectinib, <i>J Clin Oncol.</i> 2019, 37(2019):6602
Kummar 2021	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie zawierające wyniki dla jakości życia chorych leczonych LAR, ocenianej jako eksploracyjny punkt końcowy. Artykuł indeksowany jako <i>in press, corrected proof</i> , co oznacza, że nie stanowi ostatecznej wersji publikacji	Kummar S., Berlin J., Mascarenhas L., I in., Quality of Life in Adult and Pediatric Patients with Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer Receiving Larotrectinib. <i>Curr Probl Cancer.</i> 2021 Apr 2:100734
Laetsch 2016_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania, które jest już opublikowane w postaci pełnego tekstu	Laetsch T.W., Nagasubramanian R., Dubois S.G. i in., Phase I study of LOXO-101, a selective TRK inhibitor, in pediatric patients with cancer, <i>Annals of Oncology</i> 2016, 27(suppl_9)
Laetsch 2017_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania, które jest już opublikowane w postaci pełnego tekstu	Laetsch T.W., DuBois S.G., Nagasubramanian R. I in., A pediatric phase I study of Larotrectinib, a highly selective inhibitor of the tropomyosin receptor kinase (TRK) family, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017, 35(15_suppl):10510-10510
Laetsch 2018a_korekta	Niewłaściwa metodyka	Errata do Laetsch 2018a (skorygowane dane są zawarte w najnowszej wersji publikacji)	Laetsch T.W., DuBois S.G., Mascarenhas L. I in., Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study, <i>Lancet Oncol</i> 2018, 19:705-714
Laetsch 2018b	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Laetsch T.W., Hawkins D.S., Larotrectinib for the treatment of TRK Fusion solid tumors, <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2019, 19(1):1-10
Landman 2017	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku dorosłej chorej na raka piersi z	Landman Y., Ilozue M., Wine S. I in., Rapid Response to Larotrectinib (LOXO-101) in an Adult Chemotherapy-naïve Patient with

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		fuzją NTRK, która była leczona LAR	Advanced Triple-Negative Secretary Breast Cancer Expressing an ETV6-NTRK3 Fusion, Clinical Breast Cancer 2017, 18(3):e267-e270
Lassen 2018_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki dla kolejnych 35 chorych uczestniczących w badaniach dla LAR (data odcięcia dla danych: luty 2018)	Lassen U.N., Albert C.M., Kummar S. I in., Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: An expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach, Annals of Oncology 2018, 29(suppl_8):viii133-viii148
Lee 2021	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Lee Y.A., Lee H., Im S.W., i in, NTRK and RET fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake. J Clin Invest. 2021 Sep 15;131(18):e144847
Gallego Melcon 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny stanowiący opis metodyki do badania będącego w fazie rekrutacji chorych (NCT02637687)	Gallego Mélcon S., Casanova M., Bielack S. I in., Phase 1/2 study of the selective TRK inhibitor Larotrectinib, in pediatric patients with cancer, Annals of Oncology 2017, 28(suppl_5):139
Italiano 2020	Niewłaściwa metodyka	Badanie zawierające eksploracyjną analizę danych dla podgrupy chorych leczonych LAR, u których oceniano wskaźnik przeżycia wolnego od progresji (PFS) uzyskany w ramach bieżącej terapii do czasu do progresji (TTP) w ostatniej wcześniejszej linii leczenia	Italiano A., Nanda S., Briggs A., i in., Larotrectinib versus Prior Therapies in Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer: An Intra-Patient Comparative Analysis. Cancers (Basel). 2020 Nov 4;12(11):3246
McDermott 2020_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki dla LAR dla N=175 (populacja mniejsza niż uwzględniona w niniejszej analizie)	McDermott R., van Tilburg C.M., Farago A.F. i in., Survival benefits of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer, Annals of Oncology 2020, volume 21, supplement 4: S1101-S1102
Meric-Bernstam 2018_poster	Niewłaściwa metodyka	Opis 5 przypadków dorosłych chorych na raka piersi i z fuzją NTRK, leczonych LAR	Meric-Bernstam F., Shukla N., Peled N. I in., Activity of Larotrectinib, a highly selective inhibitor of tropomyosin receptor kinase, in TRK fusion breast cancers, San Antonio Breast Cancer Symposium 2018
Murphy 2021	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie mające na celu ocenę wpływu heterogeniczności badań na wyniki analizy kosztów efektywności	Murphy P., Claxton L., Hodgson R., I in., Exploring Heterogeneity in Histology-Independent Technologies and the Implications for Cost-Effectiveness. Med Decis Making. 2021 Feb;41(2):165-178
Nagasubramanian 2016	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku noworodka z IFS, który był leczony LAR	Nagasubramanian R., Wei J., Gordon P. i in., Infantile Fibrosarcoma With NTRK3-ETV6 Fusion Successfully Treated With the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101, Pediatr Blood Cancer 2016,63:1468-1470

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Nagasubramanian 2017_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny odnoszący się do badania opublikowanego w postaci pełnego tekstu	Nagasubramanian R., DuBois S.G., Laetsch T.W. i in., A pediatric phase 1 study of LOXO-101, a highly selective inhibitor of the tropomyosin receptor kinase (TRK) family, Journal of Clinical Oncology 2017, 34(15_suppl)
Nathenson 2018_poster	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny dotyczący podgrupy 12 chorych na nowotwory przewodu pokarmowego spośród 55 biorących udział w badaniach dla LAR	Nathenson M., Demetri G., Lassen U. i in., Activity of Larotrectinib in patients with TRK fusion GI malignancies
Nathenson 2019_ab	Niewłaściwa interwencja	Opis przypadku chorego poddanego terapii selitrektytibem z powodu oporności na LAR	Nathenson M., Hemming M.L., Malik K. i in., Molecular characterization and management of secondary resistance to serial TRK inhibitor, Journal of Clinical Oncology 2019, 37(15_suppl):e22547-e22547
Nevala-Plagemann 2020	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Neval-Plagemann Ch., Hidalgo M., Garrido-Laguna I., From state-of-the-art treatments to novel therapies for advanced-stage pancreatic cancer, Nature Reviews Clinical Oncology 2020, 17:108-123
O'Reilly 2019	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku dorosłej chorej na nowotwór trzustki, u której po krótkotrwałym leczeniu LAR dokonano zmiany terapii	O'Reilly E.M., Hechtman J.F., Tumour response to TRK inhibition in a patient with pancreatic adenocarcinoma harbouring an NTRK gene fusion, Annals of Oncology 2019, 30(Suppl_8):viii36-viii40
Palmer 2020	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Palmer A.C., Plana D., Sorger P.K., Comparing the Efficacy of Cancer Therapies between Subgroups in Basket Trials. Cell Syst. 2020 Nov 18;11(5):449-460.e2
Pearce 2021	Niewłaściwa metodyka	Opis 4 przypadków dzieci chorych na guzy mózgu	Pearce J., Khabra K., Nanji H., i in., High grade gliomas in young children: The South Thames Neuro-Oncology unit experience and recent advances in molecular biology and targeted therapies. Pediatr Hematol Oncol. 2021 Apr 26:1-15
Percy 2021	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku dorosłego chorego na mięsaka tkanek miękkich	Percy C., Schubert T., Galant C., i in., Larotrectinib in a NTRK-rearranged soft tissue sarcoma in the neoadjuvant setting: A case report. Clin Case Rep. 2021 Feb 9;9(3):1694-1698
Pitoia 2021	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku dorosłego chorego na guza tarczycy	Pitoia F., Complete response to larotrectinib treatment in a patient with papillary thyroid cancer harboring an ETV6-NTRK3 gene fusion. Clin Case Rep. 2021 Feb 20;9(4):1905-1912
Rabban 2020	Niewłaściwa metodyka	Publikacja poglądowa wraz z opisem 3 przypadków kobiet z rakiem szyjki macicy, z	Rabban J.T., Devine W.P., Sangoi A.R. i in., NTRK Fusion Cervical Sarcoma: A Report of Three Cases, Emphasizing Morphological and Immunohistochemical Distinction From

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		których tylko 1 została poddana terapii LAR	Other Uterine Sarcomas, Including Adenosarcoma, Histopathology. 2020
Rack 2018	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Rack S., Rahman R., Carter L. I in., Impact of Tumour Profiling on Clinical Trials in Salivary Gland Cancer, Clin Otolaryngol. 2019, 44(1):1-6
Ricciuti 2019	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Ricciuti B., Genova C., Crinò L. I in., Antitumor activity of Larotrectinib tumors harboring NTRK gene fusions: a short review on the current evidence, Onco Targets and Therapy 2019, 12:3171-3179
Rohrberg 2021	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie dotyczące wykonywania diagnostyki w kierunku wykrycia fuzji NTRK	Rohrberg K.S., Lassen U., Detecting and Targeting NTRK Fusions in Cancer in the Era of Tumor Agnostic Oncology. Drugs. 2021 Mar;81(4):445-452
Rosen 2020	Niewłaściwa metodyka	Opis 2 przypadków dorosłych chorych (jedna z nowotworem płuc, a druga z nowotworem piersi, obie z fuzją genu NTRK) poddanych terapii LAR	Rosen E.Y., Schram A.M., Young R.J. I in., Larotrectinib Demonstrates CNS Efficacy in TRK Fusion-Positive Solid Tumors, JCO Precision Oncology 2020
Sammon 2017	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny odnoszący się do opracowania wtórnego	Sammon C., Mbanya Z., Nikitas S., Tissue/site agnostic regulatory approval of oncology drugs: are HTAs ready for a new era in personalised medicine?, Value in health 2017, 20:A399-A811
Schewe 2019	Niewłaściwa populacja	Opis przypadku chorego na białaczkę	Schewe D.M., Lenk L., Vogiatzi F. I in., Larotrectinib in TRK fusion-positive pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia, Blood Adv. 2019, 3(22):3499-3502
Schram 2017_poster	Niewłaściwa metodyka	Opis 1 przypadku chorego z nowotworem OUN, który krótkotrwale stosował LAR	Schram A.M., Taylor B.S., Hechtman J.F. I in., Potential role of Larotrectinib (LOXO-101), a selective pan-TRK inhibitor, in NTRK fusion-positive recurrent glioblastoma, AACR Annual Meeting 2017
Sheperd 2021	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku chorego na glejaka zarodkowego	Shepherd D.J., Miller T.E., Forst D.A., I in., Mosaicism for Receptor Tyrosine Kinase Activation in a Glioblastoma Involving Both PDGFRA Amplification and NTRK2 Fusion. Oncologist. 2021 May 26
Shukla 2017	Niewłaściwa metodyka	Opis 1 przypadku dziecka chorego na niewydzielający nowotwór piersi, którego leczono LAR po niepowodzeniu innych terapii	Shukla N., Roberts S.S., Baki M.O. I in., Successful Targeted Therapy of Refractory Pediatric ETV6-NTRK3 Fusion-Positive Secretory Breast Carcinoma, JCO Precis Oncol.2017, 2017:1-11
Solomon 2020	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący częstości występowania fuzji NTRK	Solomon J.P., Linkov I., Rosado A. I in., NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls, Modern Pathology 2020, 33(1):38-46

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Suehara 2018_poster	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny dotyczący podgrupy 6 chorych dzieci z mięsakami i obecnością fuzji NTRK poddanych terapii LAR w ramach badania NCT03025360	Suehara Y., Kirby M., Saito S. i in., Expanded access of Larotrectinib to manage pediatric TRK fusion sarcomas, 2018
Tan 2018_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki dla kolejnych 35 chorych uczestniczących w badaniach dla LAR (data odcięcia dla danych: luty 2018)	Tan D.S.W., Lassen U.N., Albert C.M. I in., Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: An expended clinical dataset showing consistency in an age tumor agnostic approach, Annals of Oncology 2018, 29(suppl_9):ix23-ix27
Tilburg 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący 38 chorych (dorosłych i dzieci) włączonych do badań dla LAR (data odcięcia dla danych: lipiec 2018)	Van Tilburg C.M., DuBois S.G., Albert C.M. I in., Larotrectinib efficacy and safety in pediatric TRK fusion cancer patients, Journal of Clinical Oncology 2019, 37(15_suppl):10010-10010
Turpin 2017_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący 24 chorych (dzieci) włączonych do badania dla LAR (data odcięcia dla danych: lipiec 2017)	Trupin B., Albert C.M., Mascarenhas L. I in., Abstract PR07: A pediatric phase 1 study of Larotrectinib, a highly selective inhibitor of the tropomyosin receptor kinase (TRK) family: AN updated analysis, Cancer Res 2018, 78(19_suppl)
unknow 2016_ab	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe	TRK inhibitor Shows Early Promise, Cancer Discov. 2016, 6(1):OF4
unknow 2017	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe	Dramatic Responses Seen with TRK Inhibitor, Cancer Discov 2017, 7(787)
Valenciaga 2021	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku chorej na tłuszczakomięsaka	Valenciaga A., Iwenofu O.H., Tinoco G., Larotrectinib in a Patient With Advanced Pleomorphic Liposarcoma of the Uterus. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Jul 28;19(7):775-779
Wagner 2021	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku chorego na raka ślinianki	Wagner F., Greim R., Krebs K., I in., Characterization of an ETV6-NTRK3 rearrangement with unusual, but highly significant FISH signal pattern in a secretory carcinoma of the salivary gland: a case report. Diagn Pathol. 2021 Aug 9;16(1):73
Walter 2019	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku chorego dziecka z glejakiem i fuzją NTRK	Walter A.W., Kandula V.V.R., Shah N., Larotrectinib imaging response in low-grade glioma, Pediatr Blood Cancer. 2019, 67(1):1-2
Wells 2019	Niewłaściwa metodyka	Opis 1 dorosłej chorej z włókniakomięsakiem, dla której rozpatrywano LAR jako opcję leczenia, jednak w niniejszej publikacji nie opisano stosowania LAR	Wells A.E., Mallen A.M., Bui M.M. I in., NTRK-1 fusion in endocervical fibroblastic malignant peripheral nerve sheath tumor marking eligibility for Larotrectinib therapy: A case report, Gynecologic Oncology Reports 2019, 28:141-144
Wirth 2018_ab	Niewłaściwa metodyka	Analiza 19 przypadków wybranych spośród	Wirth L., Drilon A., Albert C. I in., Larotrectinib Is Highly Active in Patients

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		chorych włączonych do badań dla LAR (chorzy na nowotwory ślinianki i tarczycy z NTRK)	With Advanced Recurrent TRK Fusion Thyroid (TC) and Salivary Gland Cancers (SGC), Abstract only 2018, 100(5):P1318
Wu 2018	Niewłaściwa metodyka	Opis 1 przypadku chorego dziecka z mięsakiem tkanek miękkich (chora z mutacją NTRK poddana terapii LAR; włączona do badania klinicznego)	Wu L.W., Pavlock T., Patterson A. I in., Durable Clinical Response to Larotrectinib in an Adolescent Patient With an Undifferentiated Sarcoma Harboring an STRN-NTRK2 Fusion, JCO Precision Oncology 2018
Zhang 2021	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku kobiety chorej na raka płuca	Zhang L., Liu H., Tian Y., I in., A novel NCOR2-NTRK1 fusion detected in a patient of lung adenocarcinoma and response to larotrectinib: a case report. BMC Pulm Med. 2021 Apr 17;21(1):125
Ziegler 2018	Niewłaściwa metodyka	Opis 1 przypadku chorego dziecka z guzem mózgu z mutacją NTRK, leczonego LAR	Ziegler D.S., Wong M., Mayoh Ch. I in., Brief Report: Potent clinical and radiological response to Larotrectinib in TRK fusion-driven high-grade glioma, British Journal of Cancer 2018, 119:693-696
Ziegler 2018b_ab	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku dziecka chorego na złośliwego glejaka, z mutacją NTRK, leczonego LAR	Ziegler D., Tsoli M., Tyrell V. i in., Potent clinical and radiological response to Larotrectinib in first case of TRK fusion high grade glioma, Neuro-oncology 2018, 20(suppl_2):i67
Ziegler 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Analiza 18 chorych z guzami OUN (guzy mózgu, glejaki) z fuzją NTRK leczonych LAR, włączonych do badań NCT02637687 i NCT02576431 (data odcięcia: luty 2019)	Ziegler D.S., Doz F., Geoerger B. I in., Activity of Larotrectinib in TRK fusion cancer patients with primary central nervous system tumours, Annals of Oncology 2019, 30(suppl_9):ix124

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

-	-	-	
-	-	-	
-	-	-	
-	-	-	
T	-	-	
T	-	-	
-	-	-	

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]
[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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

12.9.2. Badania pierwotne (wykluczone) – komparatory

Tabela 105.

Powody wykluczenia badań pierwotnych dla komparatorów na podstawie ich pełnych tekstów

[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]	[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]	[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]
[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]	[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]	[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]
[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]	[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]	[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]	[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]
[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]	[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]	[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]	[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]	[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]		[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]	[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]	[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]	[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]	[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]		
[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]				[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]	[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]	[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]		[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]	
[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]
[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]	[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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]					

█	█	█	█	█	█
█		█	█	█	█
█		█	█	█	█
			█	█	
			█	█	
			█	█	
			█	█	
█					
█	█	█	█	█	█
			█	█	
			█	█	
			█	█	
█		█	█	█	█
			█	█	
█	█	█	█	█	█
			█	█	
			█	█	
			█	█	
			█	█	
█					
█	█	█	█	█	█
			█	█	
			█	█	
			█	█	
█	█	█	█	█	█
			█	█	
			█	█	
			█	█	
			█	█	
█		█	█	█	█
█			█		
█		█	█	█	█
█			█		



12.11. Ocena bezpieczeństwa komparatorów – szczegółowe zestawienia danych

12.11.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

[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]		[Redacted]	[Redacted]
+		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]



12.11.2.Zdarzenia niepożądane



[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]		[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]		[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]	[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]	[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]					
[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]					
[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]		[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]		[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]					
[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]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



12.12. Skale oceny jakości badań

Tabela 111.
Kryteria Cook

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

Tabela 112.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego	TAK	Tak Częściowo tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?		Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

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

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

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

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

Tabela 113.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 114.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 115.

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

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
<i>Uwaga:</i> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	* (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 116.

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

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni	*	

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
	odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych	
	d) nie określono	

Tabela 117.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)		
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 118.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną

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

Tabela 121.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdziały 3 – 4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.5.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Tak, rozdziały 6 i 8
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 3.5.2 i 4.5.1
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.3, 4.3 i 13.2 – 13.5
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.5, 4.5 i 13.11
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdziały 13.8 i 0
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdziały 13.8 i 0
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdziały 13.8 i 0
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdziały 13.8 i 0
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdziały 13.8 i 0

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdziały 13.8 i 0
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdziały 13.8 i 0
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdziały 13.8 i 0
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 5 – 8 i 13.13 – 13.14
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 9

13. Spis tabel


Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	32
Tabela 2 Zestawienie danych na temat publikacji pełnotekstowych zawierających wyniki badań dla LAR.....	38
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy	43
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	48
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji w przeglądach dla komparatorów.....	57
Tabela 6. Zestawienie punktów końcowych z badań dla komparatorów włączonych do analizy	93
	100
Tabela 8. Czas przeżycia całkowitego.....	101
Tabela 9. Częstość występowania zgonu	102
Tabela 10. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	103
Tabela 11. Częstość przeżycia wolnego od progresji choroby	104
Tabela 12. Odpowiedź na leczenie u chorych poddanych terapii LAR w podziale ze względu na rodzaj guza.....	107
Tabela 13. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	122
Tabela 14. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	124
Tabela 15. Maksymalne obniżenie sumy zmian docelowych względem wartości początkowych.....	127
Tabela 16. Czas przeżycia całkowitego (wyniki dla komparatorów).....	128

Tabela 17. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (wyniki dla komparatorów)	130
Tabela 18. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (wyniki dla komparatorów)	133
Tabela 19. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	138
Tabela 20. Częstość występowania działań niepożądanych	139
Tabela 21. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	142
Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	144
Tabela 23. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych	145
Tabela 24. Częstość występowania nowotwór łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)	146
Tabela 25. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego	147
Tabela 26. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego	149
Tabela 27. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania	149
Tabela 28. Częstość występowania zaburzeń psychicznych	151
Tabela 29. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego	152
Tabela 30. Częstość występowania zaburzeń oka	153
Tabela 31. Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika	154
Tabela 32. Częstość występowania zaburzeń serca	154
Tabela 33. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych	155
Tabela 34. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	156
Tabela 35. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit	157
Tabela 36. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej	159

Tabela 37. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej	161
Tabela 38. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych	162
Tabela 39. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	163
Tabela 40. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych...	166
Tabela 41. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.....	166
Tabela 42. Częstość występowania złamań.....	167
Tabela 43. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (wyniki dla komparatorów).....	167
Tabela 44. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wyniki dla komparatorów) ...	170
Tabela 45 Częstość występowania działań niepożądanych u chorych z nowotworem ze stwierdzoną fuzją TRK leczonych produktem leczniczym Vitrakvi® w zalecanej dawce	182
Tabela 46 Częstość występowania działań niepożądanych u dzieci* z nowotworem ze stwierdzoną fuzją TRK leczonych produktem leczniczym Vitrakvi® w zalecanej dawce	183
Tabela 47 Podsumowanie istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vitrakvi®.....	186
Tabela 48. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych larotrektytibem	189
Tabela 49. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych larotrektytibem	191
Tabela 50 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla larotrektytibu w populacji docelowej.....	207
Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	211

Tabela 52. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych211

.....	211
.....	212
.....	213
.....	214
.....	215
.....	216
.....	216
.....	217
.....	219
.....	220

[Redacted]	221
[Redacted]	222
[Redacted]	223
[Redacted]	224
[Redacted]	225
[Redacted]	226
[Redacted]	227
[Redacted]	227
[Redacted]	229
[Redacted]	

[REDACTED]	229
[REDACTED]	230
[REDACTED]	231
[REDACTED]	232
[REDACTED]	234
[REDACTED]	235
[REDACTED]	236
[REDACTED]	237
Tabela 79. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	238
Tabela 80. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	241
[REDACTED]	259




264
268
268
Tabela 84. Charakterystyka badań włączonych do analizy – NDRP (1)273
Tabela 85. Charakterystyka badań włączonych do analizy – NDRP (2)280
Tabela 86. Charakterystyka badań włączonych do analizy – NDRP (3)286
Tabela 87. Charakterystyka badań włączonych do analizy – NDRP (4)293
Tabela 88. Charakterystyka badań włączonych do analizy – NDRP (5)299
Tabela 89. Charakterystyka badań włączonych do analizy – rak ślinianki307
Tabela 90. Charakterystyka badań włączonych do analizy – czerniak310
Tabela 91. Charakterystyka badań włączonych do analizy – rak jelita i rak wyrostka robaczkowego316
Tabela 92. Charakterystyka badań włączonych do analizy320
Tabela 93. Charakterystyka badań włączonych do analizy – mięsaki tkanek miękkich (inne niż GIST)322
Tabela 94. Charakterystyka badań włączonych do analizy – mięsaki u dzieci i IFS327
Tabela 95. Charakterystyka badań włączonych do analizy – rak piersi (1)329
Tabela 96. Charakterystyka badań włączonych do analizy – rak piersi (2)334
Tabela 97. Charakterystyka badań włączonych do analizy – rak dróg żółciowych338
Tabela 98. Charakterystyka badań włączonych do analizy – guzy OUN/glejaki (1)342
Tabela 99. Charakterystyka badań włączonych do analizy – guzy OUN/glejaki (2)345
Tabela 100. Charakterystyka badań włączonych do analizy – rak trzustki348

Tabela 101. Charakterystyka badań włączonych do analizy – rak tarczycy	352
Tabela 102. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg zaleceń Cochrane – badania randomizowane włączone do analizy dla komparatorów.....	361
Tabela 103. Powody wykluczenia badań pierwotnych dla interwencji na podstawie ich pełnych tekstów	366
[REDACTED]	
[REDACTED]	376
Tabela 105. Powody wykluczenia badań pierwotnych dla komparatorów na podstawie ich pełnych tekstów	399
Tabela 106. Czas przeżycia całkowitego (wyniki dla komparatorów).....	445
[REDACTED]	449
[REDACTED]	453
[REDACTED]	
[REDACTED]	464
[REDACTED]	466
Tabela 111. Kryteria Cook.....	477
Tabela 112. Skala AMSTAR 2.....	477
Tabela 113. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	479
Tabela 114. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	479
Tabela 115. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	480
Tabela 116. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	481
Tabela 117. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	482

Tabela 118. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	483
Tabela 119. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	484
Tabela 120. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	484
Tabela 121. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań	485

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji w przeglądzie dla larotrektyntibu.....	36
Rysunek 2. Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (NDRP)	62
Rysunek 3. Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (rak ślinianki)	64
Rysunek 4. Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (czerniak)	66
Rysunek 5. Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (rak jelita i rak wyrostka).....	68
Rysunek 6. Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (GIST)	69
Rysunek 7. Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (mięśaki tkanek miękkich inne niż GIST)	72
Rysunek 8. Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (mięśaki tkanek miękkich u dzieci i IFS)	74
Rysunek 9. Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (mięsak kości).....	76

Rysunek 10. Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (rak piersi).....	78
Rysunek 11. Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (rak piersi).....	80
Rysunek 12. Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (guzy OUN/glejaki).....	81
Rysunek 13. Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (rak trzustki).....	84
Rysunek 14. Diagram PRISMA - proces selekcji publikacji w przeglądzie dla komparatorów (rak tarczycy)	87

15. Bibliografia

15.1. Publikacje dotyczące metodyki i badania włączone – przegląd dla interwencji

Odwwołanie	Opis bibliograficzny
ACS 2018	American Cancer Society 2018, Treating Acute Myeloid Leukemia (AML), cancer.org 1.800.227.2345
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Vitrakvi® (larotrektytib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2020
ASCO	The ASCO Post, ASCO Committee Defines Clinically Meaningful Goals for Clinical Trials in Pancreas, Breast, Lung, and Colorectal Cancers, https://www.ascopost.com/issues/may-15-2014/asco-committee-defines-clinically-meaningful-goals-for-clinical-trials-in-pancreas-breast-lung-and-colorectal-cancers/ , (data dostępu 24.02.2021 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Doussau 2016	Doussau A., Georger B., Jiménez I., Paoletti X., Innovations for phase I dose-finding designs in pediatric oncology clinical trials, Contemporary Clinical Trials 2016; 47:217-227
EMA 2017	EMA, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA/CHMP/205/95 Rev.5, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf , (data dostępu 24.02.2021 r.)
EMA 2019	European Medicines Agency, Assessment report Vitrakvi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitrakvi-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu 24.02.2021 r.)
FDA 2018	FDA 2018: Food and Drug Administration, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry, 2018, 1-19
Haslem 2017	Haslem D.S., Van Norman S.B., Fulde G., i in., A retrospective analysis of precision medicine outcomes in patients with advanced cancer reveals improved progression-free survival without increased health care costs. J Oncol Pract. 2017 Feb;13(2):e108-e119.
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu 24.02.2021 r.)
ITMIG 2011	International Thymic Malignancy Interest Group, Wprowadzenie do zestawów standardowych definicji i zaleceń ITMIG dla instytucji, https://www.itmig.org/sites/default/files/ITMIG%20Standards-Polish.pdf (data dostępu 24.02.2021 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Krawczyk 2009	Paweł Krawczyk, Czekańska-Czehab E., Wojaś-Krawczyk K., Molekularne terapie celowane w niedrobnokomórkowym raku płuca, 2009 Via Medica ISSN 1897–3590
Massard 2017	Massard C., Michiels S., Ferte C., i in., High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial., Cancer Discov. 2017;7(6):586-595

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, PLoS Med 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu 24.02.2021 r.)
Pacheco 2018	Pacheco J.M., Gao D., Smith D., i in., Natural history and factors associated with overall survival in stage IV ALK-rearranged non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2018 Dec 30. pii: S1556-0864(18)33533-0
Pazdur 2007	Pazdur R., Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials, The Oncologist 2008; 13(2):19–21
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009;; 151: 264–269
PTOK 2017	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych, 2017 [PTOK 2017]
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu 24.02.2021 r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sargent 2017	Sargent D.J., Shi Q., Flowers C.R. i in., The search for surrogate endpoints in trials in diffuse large B-cell lymphoma: the surrogate endpoints for aggressive lymphoma project, TheOncologist 2017; 22:1415–1418
Schwaederle 2016	Schwaederle M.C., Zhao M.M., Lee J.J., i in., Impact of precision medicine in refractory malignancies: a meta-analysis of 13,203 patients in phase I clinical trials. J Clin Oncol. 2016;34(15_suppl):11520-11520
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu 24.02.2021 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 24.02.2021 r.)
White-Al Habeeb 2016	White Al-Habeeb N., Kulasingam V., Diamandis E.P., i in., The Use of Targeted Therapies for Precision Medicine in Oncology. Clin Chem. 2016;62(12):1556-1564.
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, Onkol. Prak. Klin. 2014; 10(3): 38–145
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Yates 2018	Yates L.R., Seoane J., Le Tourneau C. i in., The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary, Annals of Oncology 2018, 29: 30–35
Badania włączone do analizy	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Brose 2021_ab	Brose M.S., Shen L., Tan D.S.W., I in., Larotrectinib efficacy and safety in adult patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion cancer, ESMO 2021, VOLUME 32, SUPPLEMENT 5, S600-S601, SEPTEMBER 01, 2021, 535P
Chu 2020	Chu P., Batson S., Hodgson M. I in., Systematic review of neurotrophic tropomyosin-related kinase inhibition as a tumor-agnostic management strategy, Future Oncol. 2020, 16(4):61-74
Drilon 2018	Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S. i in., Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children, N Engl J Med. 2018, 378(8) :731-739
Hong 2019	Hong D.S., Bauer T.M., Lee J.J. i in., Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study, Ann Oncol. 2019, 30(2): 325-331
Hong 2020	Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S. I in., Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase ½ clinical trials, Lancet Oncol 2020: 21(4):531-540
Laetsch 2018a	Laetsch T. W., DuBois, S. G., Mascarenhas, L., i in., Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study, The Lancet. Oncology 2018, 19(5), 705–714
Laetsch 2021_ab	Laetsch T.W., van Tilburg C.M., Kummar S., I in., Incidence of fractures in TRK fusion cancer patients treated with larotrectinib, ESMO 2021, VOLUME 32, SUPPLEMENT 5, S600-S601, SEPTEMBER 01, 2021, 536P
CSR (dane od Wnioskodawcy)	Zestawienia danych na podstawie dokumentów CSR (Integrated Summary of Efficacy, Integrated Summary of Safety) dla daty odcięcia danych na 15.07.2019 r.
Pollack 2021	Pollack M., Keating K., Wissinger E., i in., Transforming approaches to treating TRK fusion cancer: historical comparison of larotrectinib and histology-specific therapies, Current Medical Research and Opinion, 37:1, 59-70, 2021
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2021	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/pl/search.html# (data dostępu: 23.02.2021 r.)
ChPL Vitrakvi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitrakvi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 23.02.2021 r.)
EMA RMP 2019	European Medicines Agency, Summary of the Risk Management Plan for Vitrakvi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vitrakvi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (data dostępu: 23.02.2021 r.)
FDA 2018	FDA, Highlights of Prescribing Information, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211710s000lbl.pdf (data dostępu: 23.02.2021 r.)
WHO UMC 2021	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 23.02.2021 r.)

[Redacted text block]

[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]

[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]

[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]
[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]	
[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]

