



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
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 90/111

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 problemu decyzyjnego 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"> • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych • Opis wyboru komparatorów • Opis komparatorów • Opis spodziewanych efektów drowotnych • Opis kierunków analiz
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych • Opis interwencji • Opis wyboru komparatorów
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych • Opis interwencji
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych • Opis komparatorów
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego

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	5
Streszczenie	9
1 Cel analizy.....	11
2 Metodyka.....	11
3 Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogeneza	17
3.4. Rozpoznawanie.....	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie	29
3.5.1. Monitorowanie postępów choroby	31
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	36
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	43
3.7.1. Wytyczne kliniczne polskie i międzynarodowe	43
3.7.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	92
4 Interwencja – larotrektytib	94
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania larotrektytibu.....	98
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	98
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	114
5 Komparatory	120

6	Efekty zdrowotne	160
7	Rodzaj i jakość dowodów	165
8	Kierunki analiz	166
	8.1. Analiza kliniczna.....	166
	8.2. Analiza ekonomiczna	169
	8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	170
9	Załączniki	172
	9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	173
10	Spis tabel	174
11	Spis rysunków	175
12	Bibliografia	176

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
1H MRS	ang. <i>1H magnetic resonance spectroscopy</i> – spektroskopia protonowa MR
5-FU	5-fluorouracyl
ADC	ang. <i>apparent diffusion coefficient</i> – współczynnik dyfuzji
AIAT	aminotransferaza alaniniowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR+	ang. <i>androgen receptor-positive</i> – dodatni receptor androgenowy
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
b/d	brak danych
BDNF	ang. <i>brain-derived neurotrophic factor</i> – czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego
BOR	ang. <i>best overall response</i> – najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie
BRAF	Ang. <i>B-Raf Proto-oncogene, Serine/Threonine Kinase</i> – protoonkogenna kinaza serynowo-treoninowa
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CBR	ang. <i>clinical benefit rate</i> – odsetek korzyści klinicznej
CDF	ang. <i>Cancer Drugs Fund</i> – fundusz leków przeciwnowotworowych
CHMP	ang. <i>Committee for Human Medicinal Products</i> – Komitet ds. ludzkich produktów leczniczych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	cisplatyna
CR	ang. <i>complete response/remission</i> – całkowita odpowiedź/remisja
CRTH	skojarzona chemio-radioterapia
CS	łac. <i>chondrosarcoma</i> – chrzęstniakomięsak
CT	ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa
CTH	chemioterapia
CTV	ang. <i>clinical target volume</i> – kliniczna objętość tarczowa
CYKLO	cyklofosfamid
DFI	ang. <i>Diseses Free Intreval</i> – czas przeżycia bez choroby
DFS	ang. <i>disease-free survival</i> – przeżycie wolne od choroby
DFSP	ang. <i>dermatofibrosarcoma protuberans</i> – włókniakomięsak guzowaty skóry
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi
DOXO	doksorubicyna

Skrót	Rozwinięcie
DSRCT	ang. <i>desmoplastic small round cell tumor</i> – desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy
DTC	ang. <i>differentiated thyroid cancers</i> – zróżnicowane nowotwory tarczycy
DWI	ang. <i>diffusion-weighted imaging</i> – obrazowanie zależne od dyfuzji
EBRT	teleradioterapia
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej
EFS	ang. <i>event-free survival</i> – przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą
EGFR	ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska ds. Agencja Leków
EPAR	ang. <i>European public assessment report</i> – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ERG	ang. <i>evidence review group</i> – grupa weryfikująca dowody
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie stowarzyszenie ds. badań nad nowotworami
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FFPE	ang. <i>formalin-fixed, paraffin-embedded</i> – tkanki utrwalone w parafinie, zatopione w formalinie
FISH	ang. <i>Fluorescence in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
FLAIR	ang. <i>fluid-attenuated inversion recovery</i> – odzyskiwanie inwersji atenuowane płynem
GCB	gemcytabina
GCT	ang. <i>gigant cell tumor of bone</i> – guz olbrzymiokomórkowy kości
GGN	górna granica normy
GIST	ang. <i>Gastrointestinal Stromal Tumor</i> – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
GnRH	analog gonadoliberyny
GTV	ang. <i>gross tumour volume</i> – kontrastujący się guz resztkowy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HUGO	ang. <i>Human Genome Organisation</i> – Organizacja ds. Badań nad Genomem Człowieka
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
iCCA	ang. <i>intrahepatic cholangiocarcinoma</i> – wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFS	ang. <i>infantile fibrosarcoma</i> – włókniakomięsak typu niemowlęcego
IgG2	ludzkie przeciwciało monoklonalne
IHC	immunohistochemia
IO	ang. <i>immuno-oncology</i> - immuno-onkologia
KIT	receptor dla czynnika komórek macierzystych
LAR	larotrektytib
MASC	ang. <i>mammary analogue secretory carcinoma</i> – analog wydzielniczego raka sutka

Skrót	Rozwinięcie
MGMT	ang. <i>O6-methylguanine-DNA methyltransferase</i> – metylotransferaza-O6-metyloguaniny
MRI	rezonans magnetyczny
MTM	mięsak tkanek miękkich
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – Amerykańska organizacja ds. nowotworów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGF	ang. <i>nerve growth factor</i> – nerwowy czynnik wzrostu
NGS	ang. <i>next generation sequencing</i> – sekwencjonowanie nowej generacji
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NSCLC/NDRP	ang. <i>non-small cell lung carcinoma</i> – niedrobnokomórkowy nowotwór płuca
NT-3	neutrofina 3
NTRK	ang. <i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase</i> – gen kinazy tyrozynowej dla neurotrofin
OFA	ang. <i>ovarian function ablation</i> – ablacja funkcji jajników
OFS	ang. <i>ovarian function suppression</i> – tłumienie czynności jajników
OR	ang. <i>overall response</i> – odpowiedź całkowita
OR	ang. <i>objective response</i> – obiektywna odpowiedź
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – odsetek obiektywnych odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
OS	łac. <i>osteosarcoma</i> – kostniakomięsak
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PARPi	inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – łańcuchowa reakcja polimerazy
PDGFRA	ang. <i>platelet-derived growth factor receptor-alfa</i> – receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu
PET-CT	Pozytonowa Tomografia Emisyjna
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PI3K	ang. <i>phosphoinositide 3-kinase</i> – kinaza 3-fosfatydylinozytolu
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PR	ang. <i>partial response/remission</i> – częściowa odpowiedź/remisja
PS	ang. <i>performance status</i> – status sprawności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTV	ang. <i>planning target volume</i> – objętość planowana napromieniania

Skrót	Rozwinięcie
PWI	ang. <i>perfusion weighted imaging</i> – obrazowanie perfuzji
QUALY	lata życia skorygowane jakością
RAM	ramucirumab
RANKL	ang. <i>Receptor Activator for Nuclear Factor kappa B Ligand</i> – ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika kappa B
RANO	ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i> – ocena odpowiedzi na leczenie w neuroonkologii
RCTH	chemioradioterapia
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe/kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych
RFS	ang. <i>relapse-free survival</i> – przeżycie wolne od nawrotu choroby
RMS	ang. <i>rhabdomyosarcoma</i> – mięśniakomięsak
RNA	kwasy rybonukleinowe
ROS1	ang. <i>Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS</i> – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS
RTH	radioterapia
RT-PCR	ang. <i>reverse transcription polymerase chain reaction</i> – PCR z odwrotną transkrypcją
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SRCH	ang. <i>stereotactic radiosurgery</i> – stereotaktyczna radiochirurgia
SRF	reotaktyczna radioterapia frakcjonowana
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy tyrozynowej
TMZ	temozolomid
TNBC	potrójnie negatywny rak piersi
TRK	receptory kinazy receptora tropomyozyny
TTP	ang. <i>time to progression</i> – czas jaki upłynął do progresji choroby
T-VEC	talimogen laherparepwek
UE	Unia Europejska
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WGS	ang. <i>whole genom sequencing</i> – sekwencjonowanie całego genomu
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – 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
WIN	winorelbina

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

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
Oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

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/m² dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę, do wystąpienia progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Larotrektytib jest kompetencyjnym dla adenozyno-trifosforanu (ATP) i selektywnym inhibitorem kinazy receptora tropomiozyny (TRK), opracowanym w sposób uniemożliwiający wiązanie się z niedocelową kinazą.

Celem działania larotrektytibu jest rodzina białek TRK, łącznie z TRKA, TRKB i TRKC, które są kodowane odpowiednio przez geny NTRK1, NTRK2 i NTRK3.

KOMPARATOR

[Redacted content]

PLIKI TY KONIOWE

- odpowiedź na leczenie
- OS i PFS
- profil bezpieczeństwa

- 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 i abstrakty konferencyjne

1 Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD 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 określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.



2 Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;

- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3 Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)*, produkt leczniczy Vitrakvi® jest wskazany do stosowania w leczeniu chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK, ang. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*):

- są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku, których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz
- nie mają zadowalających opcji leczenia [*ChPL Vitrakvi®*].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Vitrakvi® (larotrektytib) stosowanego w leczeniu chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu NTRK.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami w *ChPL Vitrakvi®*.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Geny *NTRK1*, *NTRK2* i *NTRK3* odpowiadają za kodowanie pokrewnych transmembranowych receptorów kinazy tyrozynowej, odpowiednio:

- receptora czynnika wzrostu nerwu o wysokim powinowactwie (białko TRKA);
- receptora czynnika wzrostu BDNF/NT-3 (białko TRKB);
- receptora czynnika wzrostu NT-3 (białko TRKC).

Działają one jako receptory o wysokim powinowactwie dla neurotrofin. Łącznie białka te regulują rozwój, utrzymanie i funkcjonowanie tkanek nerwowych [Hsiao 2019, Amatu 2016].

Dane dotyczące zakresu działania poszczególnych genów zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Receptory neurotrofinowe *NTRK* kontrolujące poszczególne funkcje układu nerwowego

Gen <i>NTRK</i>	Białko kodowane przez dany gen <i>NTRK</i>	Kontrolowana funkcja układu nerwowego
<i>NTRK1</i>	TRKA	Ból, termoregulacja, objawy neuropatii takie jak: zawroty głowy, uczucie drętwienia, łaskotania
<i>NTRK2</i>	TRKB	Ruch, termoregulacja, nastrój, apetyt, ból, pamięć
<i>NTRK3</i>	TRKC	Propriocepcja, ruch

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Penault-Llorac 2019, Skaper 2008, Smeyne 1994, Klein 1994 oraz Vaishnavi 2015

Fuzja wymienionych powyżej genów *NTRK* jest dobrze scharakteryzowana jako główny czynnik onkogenny i podstawowa przyczyna wielu różnych typów guzów litych (niezależnie od ich umiejscowienia i typu tkanki), dotyczących zarówno dorosłych, jak i dzieci [Hsiao 2019, Penault-Llorca 2019, Stransky 2014].

Zjawisko fuzji genów następuje w momencie, gdy gen zostaje rozdzielony i jego część odpowiadająca za kodowanie domeny kinazy jest ponownie łączona z innym genem, co sprawia, że białko TRK staje się aktywne, również w przypadku braku jego ligandów [de Lartigue 2017, Amatu 2016]. Taka sytuacja powoduje niekontrolowaną proliferację i wzrost komórek poprzez ścieżkę sygnałową TRK [de Lartigue 2017].

Zgodnie z tradycyjnym podejściem w onkologii sposób leczenia poszczególnych guzów zależy od ich rodzaju. Obecnie w niektórych wskazaniach zaczęto stosować terapie celowane, których wybór jest uzależniony od oceny genetycznej, a nie na umiejscowieniu guza [NICE 2020]. W przypadku guzów spowodowanych fuzją genów *NTRK* takie podejście do terapii jest

właściwe w związku z faktem, iż dotyczą one różnego rodzaju guzów litych, włączając guzy płuc, przewodu pokarmowego, tarczycy, pierwotne guzy mózgu i mięsaki [Lange 2018], a także raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), raka jelita grubego i czerniaka [Hsiao 2019]. Oprócz guzów litych odnotowano również przypadki hematologicznych nowotworów złośliwych, które były powodowane przez fuzje genów *NTRK*, w tym ostrą białaczkę mieloblastyczną [Lange 2018].

Uważa się, że fuzje genów *NTRK* wykluczają się wzajemnie z innymi czynnikami onkogennymi (np. EGFR, BRAF), dlatego też, terapia celowana u chorych z rakiem spowodowanym fuzją genów *NTRK* musi być ukierunkowana na ten konkretny czynnik onkogenny [Farago 2017].

Pomimo faktu, że fuzje mogą zachodzić z udziałem wszystkich 3 genów *NTRK* większość zidentyfikowanych do tej pory dotyczy *NTRK3* lub *NTRK1* [Penault-Llorca 2019, Kummar 2018]. W dokumencie *EPAR 2019* wydanym dla LAR zwrócono uwagę na fakt, iż ETV6-*NTRK3* jest najczęstszą fuzją genów występującą w guzach o wysokim rozpowszechnieniu *NTRK*. Zauważono również, że istnieją dowody potwierdzające, że to właśnie jej obecność przyspiesza wzrost tego typu nowotworów, niezależnie od innych cech charakterystycznych [NICE 2020].

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat poszczególnych genów *NTRK* i ich partnerów fuzyjnych, które są czynnikami prowadzącymi do powstania konkretnych rodzajów guzów.

Tabela 2.
Fuzje genów *NTRK* z poszczególnymi partnerami skutkujące powstaniem danych rodzajów guzów

Gen <i>NTRK</i>	Partner fuzyjny ¹	Rodzaj guza	Referencja
<i>NTRK1</i>	<i>ARHGEF2</i> <i>CHTOP</i> <i>TPM3</i>	Glejak	<i>Amatu 2016,</i> <i>Kummar 2018</i>
	<i>BCAN</i> <i>NFASC</i>	Glejak wielopostaciowy	<i>Amatu 2016,</i> <i>Kummar 2018</i>
	<i>BCAN</i>	Guz glioneuronalny Gwiaździak włosowatokomórkowy	<i>Amatu 2016,</i> <i>Kummar 2018</i>
	<i>GRIPAP1</i> <i>IRF2BP2</i> <i>MRPL24</i>	Rak płuc	<i>Kummar 2018</i>

¹ geny opisano zgodnie z bazą danych HUGO Gene Nomenclature Committee

Gen NTRK	Partner fuzyjny ¹	Rodzaj guza	Referencja
	P2RY8 TPM3 TPR		
	SQSTM1	Niedrobnokomórkowy rak płuca	Amatu 2016, Kummar 2018
	RFWD2	Wielkokomórkowy rak neuroendokryny (płuc)	Amatu 2016
	CD74 MPRIP	Gruzołakorak płuc	Amatu 2016, Kummar 2018
	CGN GATAD2B MDM4 PEAR1 LMNA TPM3	Rak piersi	Kummar 2018
	COP1	Wielkokomórkowy rak neuroendokryny	Kummar 2018
	DDR2 GON4L TRIM63	Czerniak	Kummar 2018
	TP53 LMNA	Czerniak o cechach znamię szpica	Amatu 2016, Kummar 2018
	TP53	Nowotwór spitzoidalny	Amatu 2016, Kummar 2018
	IRF2BP2 PPL SSBP2 TFG SQSTM1	Rak tarczycy	Amatu 2016, Kummar 2018
	TPM3 TPR	Rak brodawkowy tarczycy	Amatu 2016, Kummar 2018
	LMNA PDE4DIP TPM3	Mięsak tkanek miękkich	Amatu 2016, Kummar 2018
	TPM3 SQSTM1	Włóknakiomięsak typu niemowlęcego	Amatu 2016, Kummar 2018
	LMNA TPM3 TPR	Mięsaki macicy	Amatu 2016, Kummar 2018
	LRRC71	Rak trzonu macicy	Kummar 2018
	LMNA	Rak wyrostka robaczkowego	Amatu 2016, Kummar 2018
	MIR548F1 TPR	Pediatryczny guz mezenchymalny	Kummar 2018

Gen NTRK	Partner fuzyjny ¹	Rodzaj guza	Referencja
	CEL CTRC	Rak trzustki	<i>Kummar 2018</i>
	PLEKHA6 SCYL3 TPM3 LMNA	Rak jelita grubego	<i>Kummar 2018</i>
	LMNA TPM3	Rak dróg żółciowych	<i>Amatu 2016, Kummar 2018</i>
	RABGAP1L	Wewnątrzwartrobowy rak dróg żółciowych	<i>Amatu 2016, Kummar 2018</i>
NTRK2	Nieznany	Gruczolakorak wyrostka robaczkowego	<i>Amatu 2016</i>
	AFAP1	Glejak o niskim stopniu złośliwości	<i>Amatu 2016, Kummar 2018</i>
	AGBL4 BCR GKAP1 KCTD8 SQSTM1 NACC2 TBC1D2 VCL VCAN	Glejak	<i>Amatu 2016, Kummar 2018</i>
	TLE4	Zwojakoglejak	<i>Kummar 2018</i>
	NACC2 QKI	Gwiaździatek włosowatokomórkowy	<i>Amatu 2016, Kummar 2018</i>
	NOS1AP	Gwiaździatek anaplastyczny	<i>Kummar 2018</i>
	STRN	Mięsak tkanek miękkich	<i>Kummar 2018</i>
	PAN3	Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi	<i>Amatu 2016, Kummar 2018</i>
	TRAF2	Czerniak	<i>Kummar 2018</i>
	DAB2IP	Rak jelita grubego	<i>Kummar 2018</i>
TRIM24	Gruczolakorak płuc	<i>Amatu 2016, Kummar 2018</i>	
NTRK3	AFAP1 AKAP13 BTBD1 EML4 ETV6 ZNF710	Glejak	<i>Amatu 2016, Kummar 2018</i>
	MYH9 MYO5A ETV6	Nowotwór spitzoidalny	<i>Amatu 2016, Kummar 2018</i>

Gen NTRK	Partner fuzyjny ¹	Rodzaj guza	Referencja
	<i>EML4</i> <i>ETV6</i> <i>SQSTM1</i> <i>RBPMS</i>	Rak tarczycy	<i>Amatu 2016,</i> <i>Kummar 2018</i>
	<i>EML4</i> <i>ETV6</i>	Włókniakomięsak typu niemowlęcego	<i>Amatu 2016,</i> <i>Kummar 2018</i>
	<i>EML4</i> <i>ETV6</i>	Wrodzony nerczak mezoblastyczny	<i>Amatu 2016,</i> <i>Kummar 2018</i>
	<i>ETV6</i>	Czerniak Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego Ostra białaczka limfoblastyczna Ostra białaczka mieloblastyczna Rak brodawkowy tarczycy, rak tarczycy związany z promieniowaniem Rak jelita grubego Rak neuroendokryny Rak piersi, wydzielniczy rak piersi Rak płuc Rak przewodowy Rak wydzielniczy ślinianek Włókniakomięsak	<i>Amatu 2016,</i> <i>Kummar 2018</i>
	<i>LYN</i>	Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi	<i>Kummar 2018</i>
	<i>RBPMS</i>	Mięsaki macicy	<i>Kummar 2018</i>
	<i>TFG</i>	Guz włóknisty	<i>Kummar 2018</i>
	<i>TPM4</i> <i>ETV6</i>	Mięsak tkanek miękkich	<i>Amatu 2016,</i> <i>Kummar 2018</i>

Źródło: opracowanie własne na podstawie określonych referencji oraz bazy danych HUGO Gene Nomenclature Committee [Baza danych HUGO]

3.3. Etiologia i patogeneza

Receptory kinazy receptora tropomyozyny (TRK) to rodzina kinaz tyrozynowych, które wiążą neurotrofiny – rodzinę czynników wzrostu ważnych dla tworzenia i funkcjonowania układu nerwowego [EPAR 2019].

Rodzina ta obejmuje 3 białka transbłonowe określane jako receptory TRKA, TRKB i TRKC, które są kodowane odpowiednio przez geny *NTRK1*, *NTRK2* i *NTRK3*, znajdujące się kolejno na ludzkich chromosomach 1q23.1, 9q21.33 i 15q25.3. Ogólna struktura białek TRK jest zachowana, a trzy białka TRK wykazują 40% ogólnej identyczności aminokwasów. W normalnym procesie sygnalizacji wiązanie neurotrofin z receptorami TRK prowadzi do

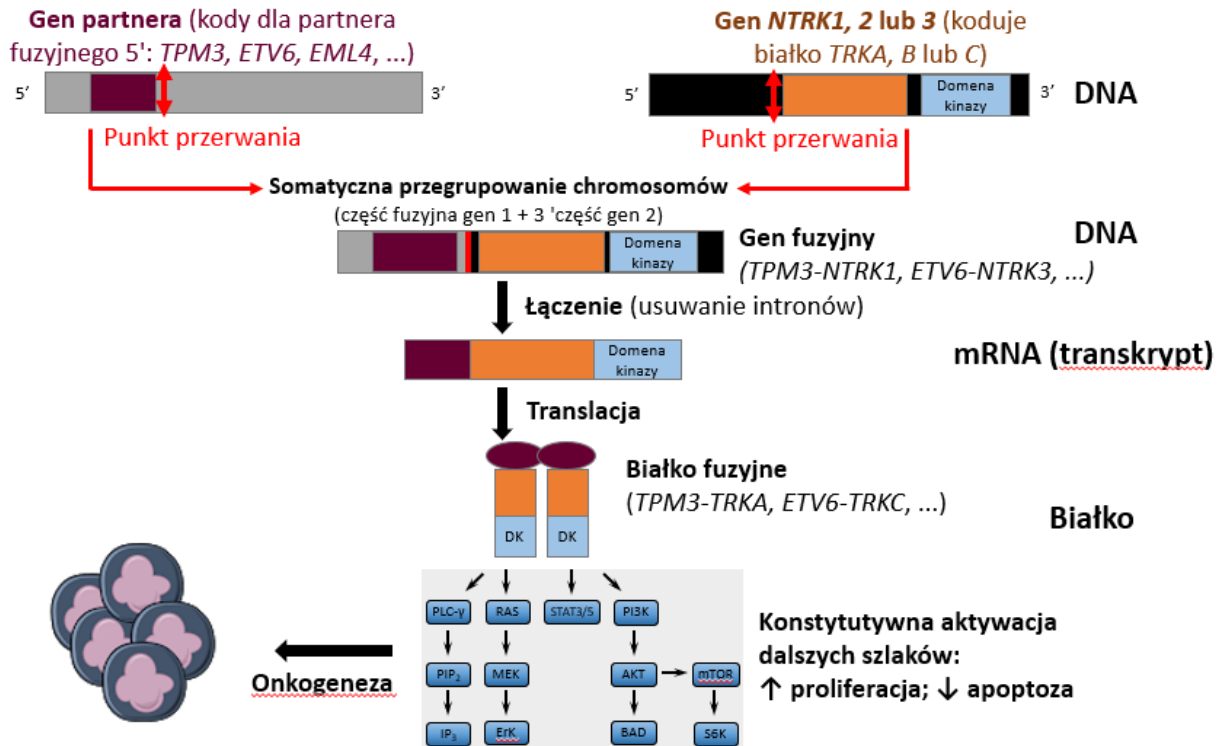
aktywacji dalszych różnych szlaków sygnałowych, takich jak te obejmujące białka RAS, kinazy PI3K i PLC 1-4 [EPAR 2019]. Fuzje genów dotyczące genów *NTRK* prowadzą do transkrypcji chimerycznych białek TRK o konstytutywnie aktywowanej lub nadeksprymowanej funkcji kinazy nadającej potencjał onkogenny [Amatu 2014].

Receptory TRKA, TRKB i TRKC odgrywają ważną rolę w rozwoju układu nerwowego poprzez regulację proliferacji komórek, ich różnicowania, apoptozy i przeżycia neuronów zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym [Vaishnavi 2015, Marchio 2019, Hsiao 2019]. Receptory TRK występują licznie w układzie nerwowym, a także w wielu innych nieneuronalnych typach komórek i tkanek, w tym w monocytach, komórkach płuc i kości oraz komórkach beta trzustki. TRKA, TRKB i TRKC są najczęściej aktywowane przez ich pierwotne ligandy, odpowiednio: czynnik wzrostu nerwów (NGF), czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF) i neurotrofinę 3 (NT-3). Jednakże badania nadekspresji w liniach komórkowych sugerują możliwość zmian między tymi ligandami neurotrofin i wszystkimi trzema receptorami, które mogą być zależne od typu komórki i stężenia neurotrofiny [Vaishnavi 2015].

Przegrupowania chromosomalne obejmujące geny *NTRK1*, *NTRK2* i *NTRK3* działają jako czynniki onkogenne w szerokim zakresie typów nowotworów (zarówno u dzieci, jak i u dorosłych [Hsiao 2019]).

W przegrupowaniach somatycznych fragment z końcem 5' genu, który jest wyrażany przez progenitor komórek nowotworowych, jest połączony z fragmentem zawierającym koniec 3' jednego z trzech genów *NTRK*. Powstały w ten sposób gen fuzyjny jest następnie transkrybowany do transkryptu fuzyjnego mRNA, który koduje białko fuzyjne zawierające N-koniec partnera fuzyjnego (zwykle zawierający domenę dimeryzacji) i C-koniec jednego z białek TRK, w tym domenę kinazy [EPAR 2019]. Schematyczne przedstawienie fuzji między genem *NTRK* i genem partnerskim oraz wynikające z tego wytworzenie genu fuzyjnego *NTRK*, transkryptu fuzyjnego *NTRK* i białka fuzyjnego TRK przedstawia Rysunek 1.

Rysunek 1.
Schematyczne przedstawienie fuzji między genem *NTRK* i genem partnerskim



Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR 2019

Mutacja wiodąca (ang. *driver mutation*) lub czynnik onkogenny jest zmianą genomową, która modyfikuje prawidłowe funkcjonowanie lub aktywność genu związanego z nowotworem. Zmiana ta odgrywa kluczową rolę w rozwoju i/lub utrzymaniu fenotypu nowotworu, w tym inicjacji procesu nowotworzenia, jego podtrzymaniu i progresji [Yates 2018].

Chociaż większość guzów litych zawiera od 30 do 70 mutacji, które zmieniają sekwencję aminokwasową białek kodowanych przez dotknięte geny [Vogelstein 2013], ostatnie badania wskazują na to, że średnia liczba czynników onkogennych nowotworu różni się w zależności od typu histologicznego oraz rodzaju nowotworu i wynosi od 1 do ponad 10 [Yates 2018].

3.4. Rozpoznawanie

W celu zapewnienia chorym właściwego leczenia przeprowadzane są badania genomowe, w wyniku których identyfikowane są specyficzne cechy molekularne lub komórkowe guza, takie jak obecność fuzji genów lub występowanie pewnych wzorców ekspresji białka [Yates 2018]. W ostatnich latach precyzyjna diagnostyka znacznie ewoluowała, przez co testy genetyczne stały się zarówno szybsze, jak i mniej kosztowne, a tym samym umożliwiły większej liczbie

chorych, w tym także chorych z guzami fuzyjnym TRK, skorzystanie z ich wyników [Horak 2016].

Obecnie dostępnych jest wiele narzędzi molekularnych do wykrywania fuzji genu NTRK [EPAR2019, Marchio 2019, Hechtman 2017].

Narzędzia te obejmują m.in.:

- fluorescencyjną hybrydyzację in situ (FISH), która umożliwia wykrywanie przegrupowań genów *NTRK1*, *NTRK2* lub *NTRK3* w DNA za pomocą sond typu „*break-apart probes*” (specyficznych dla poszczególnych genów *NTRK*, dlatego też, dla każdego z nich należy wykonać osobną analizę FISH). Technika ta umożliwia wykrywanie przegrupowań genów *NTRK*, jednak nie daje żadnych informacji na temat charakteru partnera fuzyjnego. Może również dawać fałszywie dodatnie wyniki, ponieważ niektóre przegrupowania genów *NTRK* wykryte w DNA mogą wiązać się z brakiem produkcji transkryptu fuzyjnego [EPAR 2019]. Technika FISH jest uważana za złoty standard w wykrywaniu fuzji genów, jednak pozwala na wykrycie jednorazowo obecności tylko jednej fuzji. Dlatego w takich przypadkach jak fuzja genów *NTRK* z udziałem 3 genów i szeregu partnerów fuzyjnych, zaprojektowanie wielu sond do ich wykrywania może być kosztowne i czasochłonne, przez co metoda ta jest nieodpowiednia do wysokowydajnych badań przesiewowych [Marchio 2019, Kheder 2018]. Należy jednak podkreślić, że wykorzystanie narzędzia FISH może być bardzo skuteczne w identyfikowaniu obecności genu fuzyjnego ETV6-NTRK3 u chorych na te typy nowotworów, w których występowanie tego genu jest częste [Marchio 2019].
- sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) może być przeprowadzane na DNA lub RNA poszczególnych tkanek. Umożliwia ono otrzymanie pełnej charakterystyki genów uczestniczących w fuzji (zmieniony gen i gen partnerski). Jednak obecnie stosowane panele analityczne DNA mogą nie być zaprojektowane do wykrywania wszystkich możliwych fuzji genu *NTRK*. Metody NGS oparte na hybrydyzacji mają pewne wady w wykrywaniu przegrupowań *NTRK*, które zawierają duże introny. Dodatkowo, podobnie jak w przypadku wykrywania za pomocą FISH, mogą również generować fałszywie dodatnie wyniki, ponieważ niektóre przegrupowania genów *NTRK* wykryte na podstawie analizy DNA wydają się nie wytwarzać transkryptu fuzyjnego. W związku z powyższym, zastosowanie metody NGS opartej na badaniu RNA może wydawać się bardziej odpowiednie, ponieważ technika ta pozwala na wykrycie fuzji

genu *NTRK* bez potrzeby pokrywania regionów intronowych (które są wycięte), a także na potwierdzenie obecności fuzji genów powodujących ekspresję białka fuzyjnego [EPAR 2019]. Testy NGS oparte na DNA zapewniają wysokoprzepustowy profil molekularny guzów [Damodaran 2017]. Koncentrują się na wybranych genach będących przedmiotem zainteresowania dla określonego stanu chorobowego, chociaż ich zdolność do wykrywania fuzji genów jest ograniczona z powodu trudności w pokrywaniu całych intronów (czy to z uwagi na ich wielkości czy obecność powtarzających się regionów) [Hechtman 2017]. Testy NGS oparte na RNA charakteryzują się wysoką czułością diagnostyczną, co umożliwia jednoczesną identyfikację wielu zmian genomowych w pojedynczej próbce tkanki nowotworowej, nawet w przypadku rzadkich wariantów. Metoda ta może wykrywać alternatywne transkrypty powstałe po połączeniu genów, modyfikacje potranskrypcyjne, fuzje genów, mutacje/polimorfizmy dotyczące pojedynczego nukleotydu, małe i długie niekodujące RNA oraz zmiany w ekspresji genów [Serrati 2016]. Testowanie NGS oparte na RNA wymaga mniejszej liczby odczytów sekwencjonowania w porównaniu z NGS opartym na DNA, co przekłada się na fakt, że ten pierwszy rodzaj wiąże się z szybszym całkowitym procesem sekwencjonowania [Texido 2018]. Jednak po przeprowadzeniu ekstrakcji, RNA jest bardzo delikatną cząsteczką, co może prowadzić do dodatkowych wyzwań związanych z próbkowaniem. Molekuła ta jest szybko degradowana przez różne enzymy – rybonukleazy (RNazy), których obecność jest powszechna w komórkach i na powierzchni skóry. Chociaż jest to konieczne do homeostazy komórkowej, wszechobecność RNaz jest problematyczna dla analizy molekularnej RNA. RNazy są bardzo stabilne, wykazują działanie praktycznie w każdym środowisku wodnym i potrafią odzyskiwać swoją aktywność po denaturacji. W rezultacie RNA podlega szybkiej degradacji przez RNazy w większości warunków laboratoryjnych, co czyni z RNA bardzo nietrwałą cząsteczkę [Best 2017].

- sekwencjonowanie całego genomu (WGS) oferuje najbardziej kompleksową strategię analizy genomowej nowotworu, jednak jego zastosowanie kliniczne jest obecnie ograniczone ze względu na wysoki koszt i długi czas trwania analizy sekwencji. Z tego powodu strategie uwzględniające ukierunkowane sekwencjonowanie genów są preferowane w zastosowaniu klinicznym, zmniejszając koszty i oferując krótszy czas realizacji [Damodaran 2015].
- PCR z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) pozwala na wykrycie transkryptów fuzyjnych *NTRK*, jednak aby móc wykryć wszystkie potencjalnie możliwe fuzje (wysokie ryzyko wyniku fałszywie ujemnego, biorąc pod uwagę różnorodność możliwych fuzji genu

NTRK), wymagane jest użycie dużej liczby par starterów. Ewentualną adaptacją tej techniki może być wykorzystanie starterów do wykrywania amplikonów zlokalizowanych na końcach 5' i 3' każdego genu *NTRK* i poszukiwanie nierównowagi stosunku pomiędzy wytworzonymi amplikonami jednego i drugiego rodzaju [EPAR 2019].

RT-PCR była powszechnie stosowaną metodą wykrywania i ma tę zaletę, że wymaga jedynie niewielkiej próbki tkanki do wykrywania zmian genomowych w guzach [Overbergh 2003]. To podejście nie jest już preferowane z powodu braku możliwości wykrycia nowych partnerów fuzyjnych oraz faktu, iż nie posiada statusu testu zatwierdzonego przez FDA [Schram 2017].

- immunohistochemię (IHC), która może być stosowana do wykrywania białek fuzyjnych TRK. Przeciwciała pan-TRK (klon EPR17341) wykorzystuje się do wykrywania regionu homologicznego TRKA, TRKB i TRKC. Wyniki uzyskane z zastosowaniem tego przeciwciała zostały porównane z tymi, które otrzymano z analizy molekularnej przeprowadzonej metodą NGS. Czulość testu NGS wynosi 95,2% a jego swoistość - 100% (nie stwierdzono wyników fałszywie dodatnich) w porównaniu z sekwencjonowaniem RNA. Wyniki otrzymane w innym badaniu, w którym wykorzystano to samo przeciwciało do wykrycia fuzji TRK w pediatrycznych guzach mezenchymalnych pozwoliły na określenie czulości i swoistości wynoszących odpowiednio 97 i 98%, w porównaniu z metodą NGS opartą na analizie DNA. W związku z powyższym, test IHC może być użytecznym, opłacalnym i łatwym do wdrożenia narzędziem przesiewowym do wykrywania bardzo rzadkich przypadków guzów TRK-dodatnich, przy czym przegrupowanie *NTRK* musiałyby być potwierdzone przez zastosowanie sekwencjonowania RNA. Co więcej, narzędzie to musi zostać odpowiednio zwalidowane pod kątem wystarczającej liczby potwierdzonych dodatnich i ujemnych przypadków pod względem występowania fuzji genów *NTRK* [EPAR 2019]. IHC została wdrożona w wielu ośrodkach badawczych ze względu na zdolność do szybkiego wykrywania obecności fuzji genów. Istotnym jest jednak fakt, iż wykrywanie niektórych białek fuzyjnych za jej pomocą w przypadku braku określenia standardowego podejścia do punktowania uzyskanych wyników i/lub jeżeli analizowane białko ulega ekspresji na niskim poziomie, może stanowić wyzwanie [Schram 2017].

Opisane powyżej metody to skuteczne techniki przesiewowe do identyfikacji raka fuzyjnego TRK. Wdrożenie tych metod może być dostosowane do poszczególnych chorych na podstawie opisu histologicznego i klinicznego [Penault-Llorca 2019].

Wybierając optymalne podejście do diagnostyki występowania genów *NTRK*, należy wziąć pod uwagę: czas realizacji, wymaganą wiedzę specjalistyczną i koszt testu. Dalsze komplikacje z jakimi należy się liczyć, to spodziewana częstość występowania i szczególne cechy fuzji genów *NTRK* w różnych typach guzów. Metody *in situ*, takie jak immunohistochemia i hybrydyzacja fluorescencyjna *in situ* (FISH), a także wysoce ukierunkowane podejścia molekularne – RT-PCR, są przeważnie technikami, które jednocześnie badają tylko jeden biomarker. Takie podejście może być odpowiednim rozwiązaniem jedynie dla niektórych wskazań, dlatego też sugeruje się, że prawdopodobnie metody te zostaną w całości zastąpione przez szersze metody diagnostyczne. Ma to związek z rosnącą liczbą biomarkerów genomowych, stąd metody kompleksowe, które mogą wykrywać wiele rodzajów zmian genomowych (np. analiza NGS wykonana w oparciu o zarówno DNA, jak i RNA), w przypadku zaawansowanych nowotworów z dużym prawdopodobieństwem staną się dominującymi metodami diagnostycznymi. Pozwoliłoby to tym samym na rutynową identyfikację chorych z guzami spowodowanymi fuzją genów *NTRK* bez wymagania od patologa specyficznego testowania w celu zdiagnozowania odpowiednich przegrupowań [Hsiao 2019].

W celu rozpoznania mutacji zaleca się początkowo kategoryzować guzy na trzy ogólne, biologicznie zdefiniowane grupy, z różnym podejściem diagnostycznym do każdej z nich:

- guzy z wysoką częstością charakterystycznych fuzji genów *NTRK*;
- guzy z wysoką częstością ekspresji TRK i niską częstością fuzji genów *NTRK*;
- guzy o niskiej częstości ekspresji TRK i niskiej częstości fuzji genów *NTRK* [Hsiao 2019].

Nowotwory o wysokiej częstości występowania specyficznych połączeń genów *NTRK* obejmują włóknakiomięsaka typu dziecięcego, raka wydzielniczego piersi i gruczołu ślinowego oraz komórkowego i mieszanego wrodzonego nerczaka mezoblastycznego [EPAR 2019, Penault-Llorca 2019].

Proponuje się, aby guzy w obrębie tych wskazań były rutynowo analizowane pod kątem występowania fuzji genów *NTRK*, zgodnie ze standardową praktyką w placówce, zazwyczaj

za pomocą NGS, FISH z podziałem, FISH z dwoma genami lub immunohistochemii. Ograniczone do minimum badanie diagnostyczne powinno opierać się na teście przesiewowym w kierunku fuzji ETV6-NTRK3. Jeśli w testach FISH nie stwierdzono obecności fuzji genów *NTRK* w guzach, należy je poddać dodatkowym badaniom, najlepiej szerokiemu testowi NGS, który przeprowadzi się zarówno w oparciu o DNA, jak i RNA. Typy guzów z wysoką częstością ekspresji TRK, jak określono na podstawie immunohistochemii pan-TRK, i niską częstością fuzji genów *NTRK* obejmują guzy neuroendokrynne, niektóre mięsaki tkanek miękkich i guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego. W przypadku tych nowotworów podejście polegające na wzbogaceniu z zastosowaniem immunohistochemii pan-TRK nie byłoby skuteczne, biorąc pod uwagę, że wiele nowotworów ekspresuje białka TRK przy braku fuzji genów *NTRK*. W przypadku guzów neuroendokrynych i mięsaków tkanek miękkich proponuje się zatem przeprowadzenie natychmiastowych testów z wykorzystaniem szerokiej analizy NGS. W przypadku guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego pierwszym krokiem powinno być genotypowanie KIT/PDGFR, z szeroką analizą NGS przeprowadzoną na guzach, które nie niosą możliwych mutacji w tych genach. Nowotwory o niskiej częstości ekspresji TRK, określonej na podstawie immunohistochemii pan-TRK i niskiej częstości fuzji genów *NTRK* [Hsiao 2019], będą obejmowały najczęściej występujące nowotwory złośliwe, w tym: NDRP, raka piersi, glejaka, czerniaka, raka jelita grubego oraz nowotwory głowy i szyi [EPAR 2019, Penault-Llorca 2019].

Można oczekiwać, że w pewnych wskazaniach NGS będzie rutynowo wymagane w ramach diagnostyki (np. NDRP), w odniesieniu do celowanych analiz lub takich, które opierają się na szerokiej podstawie. Jeśli analizy te są ściśle ukierunkowane, w celu zidentyfikowania występowania standardowych mutacji, takich jak mutacje punktowe EGFR i BRAF lub fuzje genów *ALK*, w przypadku guzów typu dzikiego powinno się dokonać szerszej analizy, za pomocą NGS. We wskazaniach, w których metoda NGS nie jest rutynowo stosowana można przeprowadzić immunohistochemię pan-TRK w celu selekcji guzów, w których skorzystanie z szerokiego testowania NGS będzie właściwe. Nowotwory dodatnie pod względem ekspresji TRK mogłyby być następnie przebadane w celu zidentyfikowania podzbioru zawierającego fuzje genowe *NTRK* szeroką metodą NGS [Hsiao 2019].

Poniższa tabela przedstawia informacje na temat technik analitycznych służących do identyfikacji fuzji genowych *NTRK*.

Tabela 1.
Charakterystyka wybranych technik laboratoryjnych stosowanych do identyfikacji fuzji genowych *NTRK*

Technika analityczna	Uwagi przedanalizyczne	Możliwości analizy	Czas badania	Zalety	Wady	Referencja
Pan-TRK IHC	Zmienność w procesach utrwalania może wpływać na jakość barwienia.	Potrąfi wykryć ekspresję białka, którą można przypisać fuzji. Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest potwierdzenie fuzji genu <i>NTRK</i> w próbce guza.	1-2 dni	Szybki i tani proces. Ugruntowane podejście, szeroko dostępne w laboratoriach klinicznych.	Swoistość związana ze wskazaniem odnosząca się do przewidywania fuzji genów <i>NTRK</i> nie została dobrze scharakteryzowana. Czulość w odniesieniu do białek fuzyjnych TRKC może być niska. Test nie jest łatwo multipleksowany dla innych biomarkerów	<i>Hsiao 2019, Hechtman 2017, Rudzinski 2018, Gatalica 2018, Penault-Llorca 2019, Wong 2018</i>
FISH	Należy zapewnić odpowiednią liczbę komórek guza.	Potrąfi wykryć przegrupowania genów w DNA, które mogą generować transkrypt fuzyjny.	1-2 dni	Ugruntowane podejście, szeroka dostępność w laboratoriach klinicznych. Sondy są kosztowne, ale sama metoda FISH podlega refundacji.	Wymaga specjalistycznej interpretacji. Nie pozwala na potwierdzenie ekspresjonowanej fuzji. Nie jest łatwo multipleksowana z innymi biomarkerami i może zająć konieczność wykonania więcej niż jednego testu, aby odpowiednio ocenić wszystkie możliwe fuzje od <i>NTRK1</i> do <i>NTRK3</i> . Ograniczona skalowalność do testowania dużych ilości danych.	<i>Hsiao 2019, Best 2017, Hechtman 2017, Duncan 2019</i>
RT-PCR	Z uwagi na występowanie zmiennych punktów przerywania, otrzymanie prawidłowego wyniku testu RT-PCR może zależeć od wysokiej jakości RNA pochodzącego z zamrożonej/ustabilizowanej tkanki.	Pozwala wykryć znane transkrypty fuzyjne w RNA.	5-10 dni	Szybki i tani test. Ugruntowana technika w laboratoriach genetyki molekularnej.	Nie pozwala na potwierdzenie, czy białko jest produkowane. Może się okazać, że pomimo jej występowania fuzja nie zostanie wykryta z powodu występowania zmienności punktu przerywania.	<i>Hsiao 2019, Church 2018, Argani 2000, Bourgeois 2000, Bubendorf 2016, Schram 2017</i>

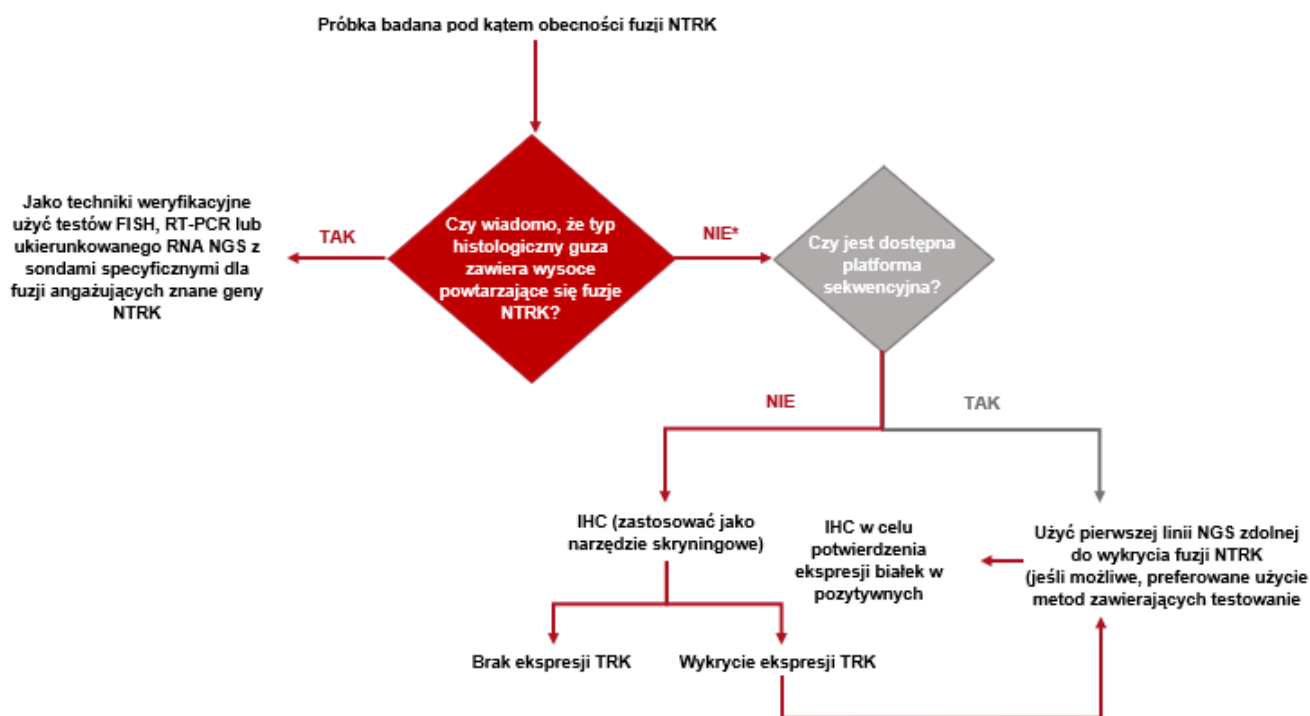
Technika analityczna		Uwagi przedanalizacyjne	Możliwości analizy	Czas badania	Zalety	Wady	Referencja
NGS	Ogółem	<p>Na gromadzenie danych może wpływać heterogeniczność guza.</p> <p>Wrażliwość analizy na fuzje zmienia się w zależności od zastosowanej metody wzbogacania.</p> <p>Warunki dotyczące zastosowanego utrwalania próbek mogą wpływać na jakość DNA.</p>	<p>Metody NGS umożliwiają sekwencjonowanie całego indywidualnego genomu chorego, pozwalając na wykrywanie fuzji bez potrzeby wcześniejszej znajomości informacji strukturalnych lub biologicznych.</p> <p>Oferują one możliwość znalezienia mutacji w niekodujących regionach, takich jak elementy regulatorowe lub niekodujące RNA, oraz zdolność do wykrywania dużych przegrupowań genów.</p>	6/14-21 dni	<p>Zdolność do prześwietlenia całej klinicznie aktywnej treści genomowej.</p> <p>Najbardziej oszczędna we wpływie na tkankę badaną metoda szerokiej analizy genomowej. Dostępność komercyjna zestawów do analizy.</p>	<p>Wymaga wysokiej inwestycji w infrastrukturę.</p> <p>Wymaga wysokiego poziomu zdolności bioinformatycznych. Zalicza się do metod, których refundacja ciągle zmienia się.</p> <p>Nie pozwala na potwierdzenie faktu produkcji białka.</p>	<i>Hsiao 2019, Best 2017, Schram 2017</i>
	DNA	<p>W przypadku tkanek FFPE świeżość próbki może wpływać na jakość DNA i jakość odczytu sekwencji.</p>	<p>Potrafi określić sekwencję nukleotydową zestawu genów lub regionów będących przedmiotem zainteresowania.</p>		<p>Łatwo multipleksowane względem wielu biomarkerów.</p> <p>Dostępne komercyjnie zestawy do analizy.</p>	<p>Dostępne w handlu zestawy do analizy nieskonfigurowane do obsługi wszystkich intronów <i>NTRK</i> zaangażowanych w fuzje.</p> <p>Wykryte w analizie fuzje mogą być nie ekspresjonowane lub mogą znajdować się poza ramką.</p>	<i>Hsiao 2019, Kheder 2018, Hechtman 2017, Serrati 2016, Teixido 2018, Church 2018, Davies 2018, Wong 2018</i>
	RNA	<p>RNA jest bardziej nietrwały niż DNA.</p>	<p>Pozwala na precyzyjne wykrywanie fuzje genów.</p>		<p>Wykrywane są tylko fuzje aktywne transkrypcyjnie.</p> <p>Pozwala na potwierdzenie obecności fuzji zarówno w obrębie ramki, jak i poza nią.</p>	<p>Wykrywanie transkryptów z niskim poziomem ekspresji może być trudne.</p>	

Technika analityczna		Uwagi przedanalizyczne	Możliwości analizy	Czas badania	Zalety	Wady	Referencja
					Dostępne w handlu zestawy do analizy zaprojektowano tak, aby obejmowały wszystkie potencjalnie działające onkogenne fuzje, bez konieczności posiadania wiedzy na temat 50 partnerów fuzyjnych lub punktów przerwania.		
	WGS	Chociaż sekwencjonowanie całego genomu może teoretycznie wykryć wszystkie fuzje genów, może wiązać się ono z mniejszą czułością analityczną spowodowaną zmniejszoną krotnością pokrycia sekwencjonowania w porównaniu z docelowymi panelami badań i wymagać więcej zasobów analitycznych i obliczeniowych.	Pozwala na określenie pełnej sekwencji nukleotydowej DNA nowotworu, w ten sposób potwierdzając istnienie mutacji, a także identyfikację fuzji genów <i>NTRK</i> .	28-42 dni	Obejmuje większość regionów kodujących i niekodujących, w tym duże introny.	Niższa czułość analityczna. Wolna generacja danych i konieczność korzystania z większej ilości zasobów obliczeniowych niż podejście ukierunkowane.	<i>Hsiao 2019, Serrati 2016, NICE 2020, Rusch 2018</i>

W dokumencie wydanym przez ESMO w 2019 roku zaproponowano schemat diagnostyczny dotyczący obecności fuzji genu NTRK ze względu na brak jednolitych standardów w tym zakresie na świecie. Należy podkreślić, że w warunkach polskich możliwe i finansowane ze środków publicznych jest przeprowadzenie testów z zastosowaniem najnowocześniejszych platform.

Schemat przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 2.
Schemat diagnostyczny zaproponowany przez ESMO



Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Marchio 2019*

Ze względu na wyzwanie jakie stanowi identyfikacja chorych kwalifikujących się do leczenia inhibitorami TRK, opracowano „Praktyczny przewodnik dotyczący testowania i terapii celowanej dorosłych z guzami litymi z fuzją genów NTRK w rutynowej praktyce klinicznej” [Büchler 2020]. W przypadku chorych z nowotworami o niskiej częstości występowania charakterystycznych fuzji genów NTRK w ramach standardowego schematu postępowania zaleca się zastosowanie dwuetapowej diagnostyki guzów litych. Pierwszy etap stanowi analiza świeżej lub archiwalnej próbki utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie (FFPE, ang.

formalin fixed paraffin embedded) przy użyciu zwalidowanej immunohistochemii (IHC). W przypadku pozytywnego wyniku testu. W ramach etapu drugiego rekomendowane jest zastosowanie sekwencjonowania nowej generacji (NGS), przeprowadzonego na podstawie RNA (rekomendowane jest użycie świeżej próbki, a jeśli niemożliwe jest jej uzyskanie to należy użyć próbki FFPE).

W dokumencie tym podkreślono, że idealną procedurą jest badanie genomu większości guzów, po którym następuje zindywidualizowane leczenie celowane. U chorych z nowotworami o wysokiej częstotliwości charakterystycznych fuzji genów NTRK zaleca się zastosowanie sekwencjonowania nowej generacji (NGS), do której podobnie jak w przypadku nowotworów o niskiej częstotliwości występowania fuzji genu NTRK, rekomenduje się wykorzystanie świeżej próbki, a w przypadku jeśli jej pobranie nie jest możliwe, należy użyć próbki FFPE. Czas od momentu pobrania próbki do badania do otrzymania wyników to zazwyczaj 3 dni przypadku użycia narzędzia IHC i 2-3 tygodnie w przypadku NGS. Należy podkreślić, że badanie w kierunku wykrycia fuzji genu NTRK nie jest badaniem klinicznym i nie wymaga podpisania dodatkowej świadomej zgody chorego [Büchler 2020].

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w omawianym dokumencie, badanie w kierunku wykrycia fuzji genu NTRK powinno być wykonane zawsze na zlecenie lekarza onkologa. Rekomenduje się wykonywanie takich badań w momencie rozpoznania przerzutowej lub miejscowo zaawansowanej oraz nieoperacyjnej choroby u wszystkich chorych, którzy potencjalnie mogą być zakwalifikowani do leczenia inhibitorem TRK [Büchler 2020].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

Z uwagi na fakt, iż guzy lite spowodowane fuzją genów *NTRK* obejmują bardzo szeroki zakres różnego rodzaju nowotworów, bez względu na miejsce ich występowania i histopatologię, przedstawienie obrazu klinicznego jest niemożliwe bez zagłębiania się w poszczególne jednostki chorobowe, dla których byłby on bardzo zróżnicowany. Sama fuzja genów nie daje konkretnych objawów chorobowych, a każdy z nowotworów nią spowodowanych ma specyficzny dla siebie przebieg naturalny. W związku z powyższym odstąpiono od szczegółowego przedstawienia obrazu klinicznego i przebiegu naturalnego choroby dla poszczególnych rodzajów guzów spowodowanych fuzją genów *NTRK*.

Rokowanie

Zdiagnozowana obecność fuzji genów *NTRK* w guzach litych stanowi ciągle powiększającą się pulę markerów molekularnych. Pozwalają one na otrzymanie klinicznie użytecznych informacji wpływających na diagnozowanie, prognozowanie lub przyjęcie właściwego schematu leczenia dla poszczególnych nowotworów. W związku z tym, że biologiczne i kliniczne cechy charakterystyczne dla każdej fuzji genów są unikatowe, konieczne jest przeprowadzenie ich starannej oceny, w celu opracowania odpowiednich metod opieki nad danym chorym [Barr 2016].

W oparciu o informacje dotyczące poszczególnych rodzajów nowotworów spowodowanych występowaniem fuzji genów *NTRK* można określić parametry kliniczne, które pozwolą na ustanowienie systemu klasyfikacji ryzyka, poprzez które możliwe będzie przypisanie chorych do odpowiednich dla ich przypadku schematów leczenia, a przez to poprawę osiąganych wyników terapeutycznych [Kheder 2018, Barr 2016]. Oprócz identyfikacji fuzji genów obecnych w nowotworach makroskopowych, metody takie jak RT-PCR mogą zostać wykorzystane do wykrycia submikroskopowego udziału choroby nowotworowej w miejscach takich jak szpik kostny i węzły chłonne. Dzięki takiemu podejściu, analizę występowania fuzji genów można wykorzystać do dokładniejszego określenia stadium choroby, jej rozprzestrzenienia w organizmie i potencjalnie wpłynąć na poprawę oceny ryzyka, a także planowanego leczenia. Dodatkowo, metody diagnostyczne oparte na zastosowaniu techniki PCR, mogą być wykorzystywane w celu sprawdzenia obecności nowotworów związanych z fuzją genów w płynach ustrojowych, takich jak krew i mocz, w celu ułatwienia początkowej diagnozy lub wczesnego wykrycia nawrotu choroby [Barr 2016].

Wpływ obecności fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin na rokowanie w analizowanych wskazaniach nie został w sposób jednoznaczny określony. Zgodnie z informacją opublikowaną przez NICE, nie istnieją dostateczne dowody naukowe pozwalające stwierdzić, czy u chorych wykazujących fuzję genu *NTRK* prognozowany jest cięższy przebieg choroby w porównaniu do chorych, którzy fuzji tej nie wykazują. Dostępne dowody są niewystarczające, a ich podstawą są dane pochodzące od małej liczby chorych. Istnieje wątpliwość, czy obecność fuzji genu *NTRK* w sposób bezpośredni przyczynia się do niekorzystnego prognozowania przebiegu choroby, czy też mają na to wpływ inne czynniki, takie jak status ECOG. Rokowanie może różnić się także w zależności od rodzaju guza i typu fuzji genu *NTRK* [NICE 2020]. Należy jednak podkreślić, że w przypadku raka jelita grubego z przerzutami oraz brodawkowego raka tarczycy wykazano jednoznaczny związek pomiędzy

występowaniem fuzji genu NTRK a niekorzystnym rokowaniem lub bardziej agresywnym przebiegiem choroby nowotworowej [STA NICE 2019].

3.5.1. Monitorowanie postępów choroby

Problem zdrowotny dotyczy wielu różnego rodzaju guzów litych wywołanych fuzją genów *NTRK*, dlatego odstąpiono od określenia parametrów odpowiedzialnych za monitorowanie postępów choroby dla każdego z nich oddzielnie.

Uznano natomiast za uzasadnione przedstawienie parametrów stosowanych powszechnie w celu monitorowania procesu leczenia chorych z nowotworami ogółem (bez względu na ich rodzaj i umiejscowienie).

Według dokumentu *CDiBER 2018* punktami końcowymi ocenianymi w badaniach klinicznych dotyczących leczenia chorób nowotworowych są: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź/remisja (CR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas jaki upłynął do progresji choroby (TTP), przeżycie całkowite (OS), czas trwania odpowiedzi (DOR), profil bezpieczeństwa, ocena zmian dotyczących guza, przeżycie wolne od choroby (DFS), przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS), czy też czas jaki upłynął do potwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF) [*CDiBER 2018*].

Poniższa tabela przedstawia kryteria odpowiedzi na leczenie stosowane w badaniach klinicznych wraz z ich definicjami.

Tabela 3.
Kryteria odpowiedzi na leczenie w badaniach klinicznych

Kryterium	Definicja
Kryteria odpowiedzi w badaniach klinicznych	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. <i>objective response rate</i>)	ORR zdefiniowano jako odsetek chorych, u których potwierdzono redukcję w rozmiarze guza o określoną wcześniej wartość, utrzymaną przez wyznaczony minimalny czas. Według definicji FDA, ORR jest sumą całkowitych odpowiedzi (CR) oraz częściowych odpowiedzi (PR) [<i>McKee 2010, CDiBER 2018</i>]. Tak określone ORR pozwala na bezpośredni pomiar aktywności przeciwnowotworowej badanego leku, który można ocenić w badaniu jednoramiennym. Istotność ORR ocenia się na podstawie jego wielkości i czasu trwania oraz odsetka CR [<i>CDiBER 2018</i>].
Całkowita odpowiedź/remisja (CR, ang. <i>complete response/remission</i>)	Całkowita remisja zdefiniowana jest jako brak jakichkolwiek dowodów na występowanie guza – całkowity jego zanik i normalizacja węzłów chłonnych [<i>CDiBER 2018, Chen 2019</i>]. Oceny CR najczęściej dokonuje się poprzez badania obrazowe (np. tomografia komputerowa) lub za pomocą oceny histopatologicznej (np. biopsja szpiku kostnego lub resekcja próbek pobranych z raka piersi) [<i>CDiBER 2018</i>].

Kryterium	Definicja
Częściowa odpowiedź/remisja (PR, ang. <i>partial response/remission</i>)	Częściową remisję zdefiniowano jako zmniejszenie wielkości guza o co najmniej 30% [Chen 2019].
Obiektywna odpowiedź (OR, ang. <i>objective response</i>)	Obiektywną odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako uzyskanie najlepszej ogólnej odpowiedzi CR lub PR (co oznaczało osiągnięcie CR lub PR podczas dwóch wizyt, w odstępie co najmniej 28 dni) [Garrett 2013].
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>)	Przeżycie wolne od progresji choroby określono jako czas od randomizacji do stwierdzenia obiektywnej progresji nowotworu lub śmierci chorego [Chen 2019, CDiBER 2018, McKee 2010], w zależności od tego, co następuje wcześniej, przy czym istotna jest dokładna definicja progresji nowotworu, która powinna być szczegółowo opisana w protokole badania. W porównaniu z TTP, PFS jest preferowanym regulacyjnym punktem końcowym – PFS obejmuje wszystkie zgony, a zatem może być lepiej skorelowany z przeżyciem całkowitym (OS). Parametr PFS zakłada, że zgony są losowo związane z progresją nowotworową [CDiBER 2018, McKee 2010].
Czas jaki upłynął do progresji choroby (TTP, ang. <i>time to progression</i>)	Czas jaki upłynął do progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do momentu stwierdzenia progresji nowotworu. Parametr ten nie obejmuje zgonów – w analizie zgony są cenzurowane w chwili, kiedy następują lub podczas wizyty przed ich zaistnieniem [CDiBER 2018, McKee 2010]. TTP jest stosowany jako główny punkt końcowy w badaniach, w których nie oczekuje się, że większość zgonów była związana z rakiem [McKee 2010].
Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>)	Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakichkolwiek powodów, mierzone jest ono w populacji ITT. Przeżycie całkowite jest uważane za najbardziej niezawodny punkt końcowy w badaniach klinicznych dotyczących nowotworów. Punkt ten jest precyzyjny i łatwy do zmierzenia, ponieważ dokumentuje go data zgonu chorego [CDiBER 2018]. Jego pomiar jest wolny od ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. <i>bias</i>) [McKee 2010].
Czas trwania odpowiedzi	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (punkt czasowy, w którym połowa chorych osiągnęła określony czas trwania odpowiedzi) definiuje się jako medianę czasu od początkowej odpowiedzi do momentu udokumentowanego postępu choroby nowotworowej [McKee 2010, CDiBER 2018, Kogan 2008].
Czas trwania odpowiedzi (DOR, ang. <i>duration of response</i>)	Czas trwania odpowiedzi definiuje się jako czas od początkowej odpowiedzi do momentu udokumentowanego postępu choroby nowotworowej [McKee 2010, CDiBER 2018].
Ocena zmian dotyczących guza (ang. <i>tumor assessment</i>)	Oceny zmian dotyczących guza dokonuje się z wykorzystaniem diagnostyki obrazowej. W zależności od konkretnego rodzaju i umiejscowienia guza obejmuje ona m.in.: mammografię, konwencjonalne badanie RTG, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, badania endoskopowe, pozytonową emisyjną tomografię oraz ultrasonografię [PTOK 2019, PTOK 2019a, PTOK 2019b, PTOK 2019c]. W wielu rodzajach nowotworów, radiograficzna ocena guza jest bezpośrednią metodą pomiarów elementów składających się na całkowity obraz choroby nowotworowej – pomiary te zwykle pozwalają na podjęcie decyzji dotyczących leczenia w praktyce klinicznej. W związku z tym, punkty końcowe opierające się na wykonaniu pomiarów guza uważa się za bardziej klinicznie istotne niż ocenę innych biomarkerów [CDiBER 2018]. W przypadku zaawansowanych nowotworów takich jak międzybłonniak, rak żołądka i miejscowo zaawansowany rak trzustki, ocena radiologiczna guza staje się niewiarygodna i konieczne okazuje się dokonanie analizy OS [McKee 2010].
Profil bezpieczeństwa	<u>Zdarzenia niepożądane</u> W związku z tym, że badania kliniczne dla nowotworów nie posiadają grupy kontrolnej, istnieje ryzyko pominięcia wystąpienia działania niepożądanego, ponieważ mogą one być błędnie określone jako jeden z objawów choroby nowotworowej [Chen 2019, CDiBER 2018].

Kryterium	Definicja
Przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. <i>disease-free survival</i>)	Przeżycie wolne od choroby zdefiniowano jako czas jaki upłynął od randomizacji do momentu nawrotu choroby lub zgonu chorego z jakiegokolwiek powodu. DFS najczęściej stosuje się jako parametr uzupełniający do przeprowadzenia oceny po operacji lub radioterapii [CDiBER 2018].
Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS, ang. <i>event-free survival</i>)	Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą zdefiniowano jako czas jaki upłynął od randomizacji do wystąpienia któregoś z podanych zdarzeń: progresji choroby, która wykluczałaby przeprowadzenie operacji, miejscowego lub przerzutowego nawrotu choroby bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [CDiBER 2018].
Czas jaki upłynął do potwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF, ang. <i>time to treatment failure</i>)	Czas jaki upłynął do potwierdzenia niepowodzenia leczenia zdefiniowano jako złożony punkt końcowy dokonujący pomiaru czasu jaki upłynął od randomizacji do zaprzestania stosowania leczenia z jakiegokolwiek powodu, w tym: progresji choroby, toksyczności terapii oraz zgonu [CDiBER 2018].

W celu oceny progresji choroby oraz występowania odpowiedzi na leczenie najczęściej stosowane są w onkologii kryteria RECIST (najnowsza wersja to 1.1) oraz kryteria RANO. Kryteria McDonalda stosowane są coraz mniej powszechnie.

Kryteria McDonalda zaproponowano w 1990 roku i traktowano jako standard w ocenie odpowiedzi i progresji, zwłaszcza u chorych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości. Kryteria te opierały się na pomiarach maksymalnych prostopadłych średnic zmian, jak również uwzględniały zmiany dawek stosowanych kortykosteroidów przez chorego, a także funkcję neurologiczną [Chukwueke 2018]. W celu dokonania oceny zgodnie z kryteriami McDonalda zmiany klasyfikowano na podstawie wyników tomografii komputerowej (CT). W kolejnych dziesięcioleciach standardową techniką neuroobrazowania stosowaną w ocenie glejaków o wysokim stopniu złośliwości stało się obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI), czego skutkiem było przeprowadzenie aktualizacji kryteriów i opublikowanie w 2010 r. kryteriów RANO. Najważniejsza różnica między kryteriami McDonalda a kryteriami RANO wyrażała się w ocenie wzmocnienia kontrastu – stwierdzono, że wzmocnienie kontrastu nie jest jedynym markerem świadczącym o aktywności guza, ale może obrazować zmiany powstałe w wyniku leczenia zamiast tkanki nowotworowej [Chinot 2013].

Kryteria RECIST są szeroko stosowane do oceny odpowiedzi na leczenie w przypadku nowotworów systemowych, natomiast posługiwanie się nimi w neuroonkologii jest ograniczone ze względu na fakt, iż istnieją obawy dotyczące wykorzystywanych w nich pomiarów 1D (mogą się one okazać niewystarczające do dokładnej oceny nieregularnych lub asymetrycznych marginesów charakterystycznych dla glejaka o wysokim stopniu złośliwości) [Chukwueke 2018].

Początkowo kryteria RANO koncentrowały się na ocenie dotyczącej wyłącznie glejaków, jednak z czasem uznano, że właściwe jest ich zastosowanie także w innych rodzajach guzów, dlatego rozszerzono ich użycie na wiele innych obszarów neuroonkologii, w tym na badania guzów przerzutowych do mózgu, oponiaków, guzów stwierdzanych w populacji pediatrycznej, nowotworów przerzutowych do kręgosłupa oraz meningozy [Chukwueke 2018].

Poniższa tabela zawiera dokładne informacje na temat rozważanych kryteriów.

Tabela 4.
Kryteria służące do oceny progresji choroby i odpowiedzi na leczenie (RECIST, RANO oraz McDonald)

Parametr	Kryteria		
	RECIST	RANO	McDonald
Metoda wykonywania pomiaru	Badanie 1D z podaniem środka kontrastowego	Badanie 2D z podaniem środka kontrastowego oraz T2/FLAIR	Badanie 2D z podaniem środka kontrastowego
Ocena trwałości odpowiedzi	Przeprowadzana opcjonalnie	TAK (konieczne jest spełnienie wskazanych kryteriów przez okres co najmniej 4 tyg.)	TAK (konieczne jest spełnienie wskazanych kryteriów przez okres co najmniej 4 tyg.)
Definicja mierzalności	TAK	TAK	NIE
Liczba ocenianych zmian	Możliwość oceny do 5 zmian	Możliwość oceny do 5 zmian	Nie określono konkretnej wartości
T2/FLAIR	Nie uwzględniono	Uwzględniono	Nie uwzględniono
Uwzględnienie przyjmowania kortykosteroidów	NIE	TAK	TAK
Uwzględnienie statusu klinicznego	NIE	TAK	TAK
Uwzględnienie zjawiska pseudo-progresji	NIE	TAK	NIE
Zdefiniowanie poszczególnych kategorii odpowiedzi wg rozważanych kryteriów			
Odpowiedź całkowita	Zanik wszystkich zmian oraz osiągnięcie wymiaru osi krótkiej zajętych węzłów chłonnych wynoszącego poniżej 10 mm.	Brak stwierdzenia zmian w badaniu obrazowym T1 z zastosowaniem kontrastu (gadolin) wraz z: <ul style="list-style-type: none"> • obserwowaniem stabilnego lub poprawionego obrazu T2/FLAIR; • brakiem stwierdzenia nowych zmian; • brakiem stosowania kortykosteroidów; • obserwowaną poprawą lub stabilizacją stanu klinicznego chorego. 	Zanik wszystkich guzów potwierdzony podczas kolejnych, wykonanych z zachowaniem co najmniej 1 miesięcznego odstępu, skanów (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) z zastosowaniem kontrastu przy braku przyjmowania kortykosteroidów i stwierdzeniu neurologicznej stabilności lub poprawy stanu chorego.

Parametr	Kryteria		
	RECIST	RANO	McDonald
Odpowiedź częściowa	Co najmniej 30% zmniejszenie wartości wymiarów zmian względem wartości początkowych.	<p>Stwierdzona co najmniej 50% redukcja wartości wymiarów zmian obserwowanych w badaniu obrazowym T1 z zastosowaniem kontrastu (gadolin) wraz z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwowaniem stabilnego lub poprawionego obrazu T2/FLAIR; • brakiem stwierdzenia nowych zmian; • przyjmowaniem kortykosteroidów w stabilnej lub zmniejszonej dawce względem wartości początkowej; • obserwowaną poprawą lub stabilizacją stanu klinicznego chorego. 	<p>Redukcja wielkości guza o 50% potwierdzone podczas kolejnych, wykonanych z zachowaniem co najmniej 4 tygodniowego odstępu, skanów (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) z zastosowaniem kontrastu przy przyjmowaniu stabilnej lub zredukowanej względem wartości początkowej dawki kortykosteroidów i stwierdzeniu neurologicznej stabilności lub poprawy stanu chorego.</p>
Stabilizacja choroby	Osiągnięcie zmiany wymiarów zmian, które nie kwalifikują się ani do odpowiedzi częściowej ani do progresji choroby.	<p>Stwierdzona mniejsza niż 50% ale większa niż 25% redukcja wartości wymiarów zmian obserwowanych w badaniu obrazowym T1 z zastosowaniem kontrastu (gadolin) wraz z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwowaniem stabilnego lub poprawionego obrazu T2/FLAIR; • brakiem stwierdzenia nowych zmian; • przyjmowaniem kortykosteroidów w stabilnej lub zmniejszonej dawce względem wartości początkowej; • obserwowaną poprawą lub stabilizacją stanu klinicznego chorego. 	<p>Niespełnienie kryteriów potrzebnych do stwierdzenia odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej lub progresji choroby, przy jednoczesnym wystąpieniu klinicznej stabilizacji choroby.</p>
Progresja choroby	Co najmniej 20% (bezwzględny wzrost o minimum 5 mm) zwiększenie wartości wymiarów zmian względem wartości początkowych lub potwierdzenie wystąpienia nowej zmiany.	<p>Spełnienie jednego z poniżej wymienionych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzone co najmniej 25% zwiększenie wartości wymiarów zmian obserwowanych w badaniu obrazowym T1 z zastosowaniem kontrastu (gadolin); 	<p>Zwiększenie wielkości guza o 25% lub pojawienie się nowej zmiany, potwierdzone podczas skanu (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) z zastosowaniem kontrastu przy przyjmowaniu stabilnej lub zwiększonej względem wartości</p>

Parametr	Kryteria		
	RECIST	RANO	McDonald
		<ul style="list-style-type: none"> • obserwowanie pogorszonego obrazu T2/FLAIR; • stwierdzenie nowych zmian; • konieczność zastosowania zwiększenia dawki kortykosteroidów; • obserwowany pogorszony stan kliniczny chorego. 	początkowej dawki kortykosteroidów i stwierdzeniu neurologicznego pogorszenia stanu chorego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Chukwueke 2018, Płuzański 2014, Wen 2010, McDonald 1990*

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Obecność somatycznych fuzji genowych, prowadzących do nieprawidłowej aktywacji receptorowych kinaz tyrozynowych, odnotowano w wielu typach nowotworów. W licznych przypadkach fuzja genu NTRK stanowi czynnik onkogenny [Farago 2020]. Fuzje genów NTRK występują w około 0,3% wszystkich guzów litych, chociaż częstość ich występowania różni się w zależności od typu histologicznego nowotworu. Częstość ich występowania wynosi >90% w rzadkich nowotworach, takich jak wydzielniczy rak piersi czy rak wydzielniczy analogu sutka [Westphalen 2021].

W badaniu, w którym analizowana populacja wynosiła 11 502 chorych, obecność fuzji genu NTRK wykrytej za pomocą immunohistochemii (IHC) odnotowano jedynie u 31 chorych (0,27%), przy czym najczęściej występującymi fuzjami były ETV6-NTRK3 (N=10) i TPM3-NTRK1 (N = 6). Najwięcej fuzji genu NTRK wykryto u chorych z glejakami (14 (1,4%) z 982 chorych, w tym 9 chorych z NTRK2). Do 17 nowotworów, innych niż glejaki, ze stwierdzoną obecnością fuzji genu NTRK zaliczono nowotwory płuc, tarczycy, piersi, szyjki macicy, jelita grubego, jamy nosowej, nowotwory o nieznanym ognisku pierwotnym oraz mięsaki tkanek miękkich. Tak duża populacja chorych analizowana w badaniu potwierdziła rzadkość występowania fuzji genów NTRK w różnych typach nowotworów [Gatalica 2019].

Z kolei Nowojorskie Centrum Onkologii Memorial Sloan Kattering dokonało analizy danych od ponad 26 000 chorych, którzy uczestniczyli w programie badań przesiewowych genomu. Zbadano częstość występowania, dystrybucję i kontekst genomowy fuzji genów NTRK w różnych typach guzów. Zostały one zidentyfikowane ogółem w 0,28% przypadków, a guzy z fuzją NTRK były w dużej mierze pozbawione innych czynników onkogennych. Kolejnym

krokiem była analiza Foundation Medicine, z siedzibą w Cambridge, której celem było poszerzenie tych ustaleń poprzez analizę danych ponad 295 000 chorych z nowotworami z bazy danych FoundationCORE® w celu zbadania częstości występowania fuzji genów NTRK, współwystępowania z odpowiednimi biomarkerami onkogennymi, typów i histologii poszczególnych guzów. [Westphalen 2021].

Wykazano, że wśród 295 676 chorych z bazy danych FoundationCORE®, fuzje genów NTRK zidentyfikowano ogółem u 889 osób, co przekłada się na wskaźnik częstość występowania fuzji wynoszący 0,3%. Przeprowadzono dodatkowo analizę częstości występowania fuzji genu NTRK w podziale na chorych dorosłych oraz dzieci. Częstości te wyniosły odpowiednio 0,28% i 1,34%. Najwyższą częstość zaobserwowano w podgrupie chorych w wieku poniżej 5 lat (2,28%). Z kolei najwyższą częstość występowania fuzji NTRK ze względu na typ histologiczny guza zaobserwowano w nowotworach ślinianek (2,62%). Obecność fuzji genów NTRK nie korelowała z innymi biomarkerami o znaczeniu klinicznym. Nie stwierdzono także współwystępowania fuzji NTRK ze znanymi czynnikami onkogennymi w raku piersi lub jelita grubego [Westphalen 2021].

Szczegółowe zestawienie wyników zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 5.

Częstość występowania fuzji genu NTRK w poszczególnych typach histologicznych guzów litych (wyniki uzyskane na podstawie analizy rekordów chorych z bazy danych FoundationCORE®)

Rodzaj guza	Częstość występowania fuzji genu NTRK w poszczególnych typach histologicznych guzów litych (N=295 676 chorych)					
	Populacja ogółem		Dorośli		Dzieci	
	n	%	N	%	n	%
Rak ślinianki	1453	2,62	1440	2,43	8	37,50
Rak tarczycy	2370	1,60	2314	1,25	45	20,00
Mięsak tkanek miękkich	6870	1,51	6216	1,27	622	4,02
Mięsak macicy	498	1,00	494	1,01	0	0
Mięsak kości	1260	0,56	932	0,32	317	0,63
GIST	1445	0,55	1429	0,56	0	0
Mięsak naczynioruchowy	572	0,52	553	0,36	0	0
Nowotwór nadnerczy	592	0,51	566	0,53	0	0
Mięsak komórek prążkowanych	609	0,49	315	0,63	287	0,35
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy	2762	0,47	2746	0,47	0	0
Glejak	10 955	0,42	9885	0,34	1037	1,16
Rak otrzewnej	964	0,41	959	0,42	0	0
Rak piersi	30 182	0,39	30 075	0,39	4	25,00
Chrzęstniakomięsak	527	0,38	514	0,19	12	8,33
Samotny guz włóknisty	265	0,38	263	0	2	50,00
Nowotwór macicy	1412	0,35	1412	1,01	0	0

Rodzaj guza	Częstość występowania fuzji genu NTRK w poszczególnych typach histologicznych guzów litych (N=295 676 chorych)					
	Populacja ogółem		Dorośli		Dzieci	
	n	%	N	%	n	%
Nowotwór pęcherza	5278	0,34	5269	0,34	0	0
Nowotwór jajowodu	1504	0,33	1502	0,33	0	0
Nowotwór jajnika	16 522	0,31	16 459	0,31	0	0
Guzy neuroendokrynne kobiet	328	0,30	328	0,30	0	0
Guzy neuroendokrynne mężczyzn	374	0,27	372	0,27	0	0
Nowotwory o nieznanym pochodzeniu	15 741	0,25	15 670	0,26	0	0
Czerniak	8083	0,25	8028	0,24	27	3,70
Niedrobnokomórkowy rak płuc	56 615	0,24	56 440	0,24	0	0
Rak przełyku	7469	0,24	7447	0,24	0	0
Rak prostaty	9420	0,22	9397	0,22	0	0
Rak jelita grubego	34 697	0,22	34 590	0,22	0	0
Nowotwór dróg żółciowych	3156	0,22	3150	0,22	0	0
Rak dróg żółciowych	5451	0,20	5437	0,20	0	0
Nieznane nowotwory pochodzenia neuroendokrynnego	2015	0,20	1999	0,20	0	0
Nowotwory neuroendokrynne	1535	0,20	1338	0,15	194	0,52
Rak endometrium	8223	0,19	8216	0,19	0	0
Nowotwory głowy i szyi	4871	0,18	4840	0,19	0	0
Mięsak Ewinga	557	0,18	363	0,28	0	0
Rak szyjki macicy	2359	0,17	2346	0,17	0	0

Rodzaj guza	Częstość występowania fuzji genu NTRK w poszczególnych typach histologicznych guzów litych (N=295 676 chorych)					
	Populacja ogółem		Dorośli		Dzieci	
	n	%	N	%	n	%
Rak trzustki	16 825	0,17	16 769	0,17	0	0
Rak żołądka	5045	0,16	5021	0,16	0	0
Paraneoplastyczne zespoły neurologiczne	714	0,14	272	0	436	0,23
Nowotwór jelita cienkiego	1462	0,14	1457	0,14	0	0
Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego	854	0,12	851	0,12	0	0
Nowotwór skóry	1368	0,07	1357	0,07	0	0
Nowotwór wątroby	1761	0,06	1632	0,06	0	0
Nowotwór nerki	5308	0,06	5126	0,06	0	0
Rak drobnokomórkowy	3583	0,06	3568	0,06	0	0
Nowotwory OUN inne niż glejaki	1982	0,05	1445	0	537	0,19

Źródło: opracowanie na podstawie publikacji Westphalen 2021

Wszystkie typy guzów litych mogą potencjalnie mieć fuzję genu *NTRK*, przy czym mutacje te są rzadkie w często występujących typach nowotworów i częste w niektórych rzadko występujących typach nowotworów [NICE 2020]. Oszacowano, że częstość występowania fuzji genów *NTRK* wynosi do około 1% wśród wszystkich przypadków guzów litych ogółem i może obejmować szereg różnych partnerów fuzyjnych [EPAR 2019, Kummar 2018, Penault-Llorca 2019]. Zidentyfikowano od około 60 do 80 partnerów fuzyjnych genów *NTRK* (z genem *NTRK1* posiadających ich jak dotąd najwięcej), które odpowiedzialne są za rozwój raka fuzyjnego *NTRK* w różnych typach guzów [Kummar 2018, Hsiao 2019].

Wyróżniono dwie główne kategorie częstości występowania guzów spowodowanych fuzją genów *NTRK*: wysoką (>75-80%) oraz umiarkowaną (5-25%/5-75%) do niskiej (<5%) [Penault-Llorca 2019, Hsiao 2019].

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 6.
Częstość występowania poszczególnych rodzajów guzów spowodowanych fuzją genów *NTRK*

Podgrupa	Częstość występowania	Rodzaj guza
Dorośli chorzy	Wysoka (>75-80%)	Analogowy wydzielniczy rak sutka
		Wydzielniczy rak piersi
	Umiarkowana (5-25%/5-75%)	Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego
		Rak brodawkowy tarczycy
		Rak tarczycy
		Czerniak
	Niska (<5%)	Glejak
		Gwiaździak
		Mięsak
		Mięsaki macicy
		Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego
		Ostra białaczka limfoblastyczna
		Ostra białaczka mieloblastyczna
		Histiocytoza
		Szpiczak mnogi
Nowotwór komórek dendrytycznych		
Rak dróg żółciowych		
Rak głowy i szyi		

Podgrupa	Częstość występowania	Rodzaj guza
		Rak jelita grubego
		Rak piersi
		Rak płuc
		Rak trzustki
		Rak wyrostka robaczkowego
Chorzy pediatryczni	Wysoka (>75-80%)	Komórkowy i mieszany wrodzony nerczak mezoblastyczny
		Włókniakomięsak typu niemowlęcego i inne guzy mezenchymalne
		Wydzielniczy rak piersi
	Umiarkowana (5-25%/5-75%)	Dziecięcy glejak o wysokim stopniu złośliwości
		Nowotwory spitzoidalne
		Rak tarczycy
		Wrodzony nerczak mezoblastyczny
	Niska (<5%)	Gwiaździk
		Mięsaki różnego typu
		Zwojakoglejak

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Penault-Llorca 2019* i *Hsiao 2019*

W najczęściej występujących typach nowotworów częstość tego zjawiska wynosi zazwyczaj <5% (w przypadku nowotworów głowy i szyi wynosi 0,2%, w przypadku czerniaka skóry 0,3%, w przypadku mięsaka 1%, a w przypadku nowotworu płuca i jelita grubego jest to odpowiednio: 0,2% –3,3% oraz 0,7% –1,5%) [*Penault-Llorca 2019*], natomiast w przypadku niektórych rzadkich nowotworów jego obecność odnotowuje się w większości zmian) [*EPAR 2019, Marchio 2019, Hsiao 2019, NICE 2020*]. Najwyższą częstość występowania fuzji genów *NTRK* odnotowano w przypadku analogowego wydzielniczego raka sutka (90-100%) oraz wydzielniczego raka piersi (>90%) występującego u dorosłych chorych, a także włókniakomięsaka typu niemowlęcego (91-100%), innych guzów mezenchymalnych (100%) oraz wrodzonego nerczaka mezoblastycznego (83%) w populacji pediatrycznej.

Obecność fuzji genów *NTRK* określana jest ze znacznie niższą częstością w nowotworach takich jak: brodawkowy rak tarczycy związany z promieniowaniem (14,5%) w populacji dorosłych chorych oraz rak brodawkowy tarczycy (26%) i nowotwory spitzoidalne (16%) u chorych dzieci i młodzieży. Częstości raportowane w najbardziej rozpowszechnionych typach raka na ogół nie przekraczają 5%: rak głowy i szyi (0,2%), rak płuc (0,2-3,3%), rak jelita grubego (0,7-1,5%), czerniak skóry (0,3%) i mięsak (1%) [*Penault-Llorca 2019*].

W związku z tym, że fuzje genów *NTRK* występują w około 1% wszystkich guzów litych, a także faktem, iż ich łączna częstość występowania w USA wynosi <200 000 przypadków [Kummar 2018], zgodnie z definicją (stan chorobowy dotyczący ≤5 na 10 000 osób w Unii Europejskiej) [EMA 2018], klasyfikuje się je jako choroby rzadkie [Kummar 2018].



3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne (zarówno polskie, jak i międzynarodowe).

3.7.1. Wytyczne kliniczne polskie i międzynarodowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia poszczególnych guzów litych. Przedmiotem raportu jest larotrektytib, którego wskazanie rejestracyjne definiuje populację docelową jako chorych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu *NTRK*, które są w stadium lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym lub w przypadku

których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz nie mają zadowalających opcji leczenia. W związku z tym zdecydowano o dokonaniu analizy wytycznych pod kątem opcji terapeutycznych rekomendowanych do stosowania w analizowanym wskazaniu. Rodzaje guzów litych, dla których opisano wytyczne kliniczne zdefiniowano na podstawie analizy podgrup chorych biorących udział w badaniach dla interwencji badanej.

W wyniku przeszukiwania stron internetowych organizacji medycznych odnaleziono 32 dokumenty. Łącznie 23 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje (odpowiednio 11 wydanych przez ESMO oraz 12 wydanych przez NCCN) oraz 9 dokumentów wydanych przez polską organizację (PTOK), opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu wybranych guzów litych.

Dla każdego ze wskazań analizowano wytyczne wydane przez PTOK oraz ESMO, natomiast zalecenia wydane przez NCCN analizowano uzupełniająco (szczególnie w przypadku, kiedy na podstawie dokumentów PTOK i ESMO nie było możliwe jednoznaczne zdefiniowanie praktyki klinicznej). Ze względu na fakt, iż wytyczne NCCN były najnowszymi z odnalezionych dla poszczególnych rodzajów guzów dokumentami, poszukiwano w nich szczególnie zaleceń postępowania dotyczących nowotworów z fuzją NTRK.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono oddzielnych dokumentów dotyczących wytycznych leczenia mięsaków tkanek miękkich u dzieci (w tym IFS) oraz leczenia guza wyrostka.

Zestawienie odnalezionych dokumentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja ²	Rok wydania	Rodzaj nowotworu
PTOK	PTOK 2019 [<i>PTOK czerniak 2019</i>]	Czerniak
	PTOK 2019 [<i>PTOK nowotwór płuca 2019</i>]	Niedrobnokomórkowy nowotwór płuca
	PTOK 2018 [<i>PTOK mięsak kości 2018</i>]	Mięsak kości

² PTOK — Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology* — Europejskie stowarzyszenie ds. badań nad nowotworami; NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* — Amerykańska organizacja ds. nowotworów

Organizacja ²	Rok wydania	Rodzaj nowotworu
	PTOK 2018 [PTOK nowotwór piersi 2018]	Nowotwór piersi
	PTOK 2017 [PTOK mięsak tkanek miękkich 2017]	GIST
	PTOK 2017 [PTOK mięsak tkanek miękkich 2017]	Mięsak tkanek miękkich
	PTOK 2015 [PTOK nowotwory układu pokarmowego 2015]	Nowotwór dróg żółciowych
	PTOK 2015 [PTOK nowotwory układu pokarmowego 2015]	Nowotwór jelita grubego
	PTOK 2015 [PTOK nowotwory układu pokarmowego 2015]	Nowotwór trzustki
	PTOK 2014 [PTOK nowotwory ośrodkowego układu nerwowego 2014]	Glejak
	PTOK 2014 [PTOK nowotwory ośrodkowego układu nerwowego 2014]	Gwiaździatek
	PTOK 2014 [PTOK nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi 2014]	Nowotwór ślinianki
	PTOK 2013 [PTOK nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego 2013]	Nowotwór tarczycy
ESMO	ESMO 2019 [ESMO czerniak 2019]	Czerniak
	ESMO 2019 [ESMO nowotwór tarczycy 2019]	Nowotwór tarczycy
	ESMO 2018 [ESMO GIST 2018]	GIST
	ESMO 2018 [ESMO mięsak kości 2018]	Mięsak kości
	ESMO 2018 [ESMO mięsak tkanek miękkich 2018]; ESMO 2019 [ESMO mięsak tkanek miękkich 2019_eUpdate]	Mięsak tkanek miękkich
	ESMO 2018 [ESMO nowotwór jelita grubego 2018]	Nowotwór jelita grubego
	ESMO 2020 [ESMO zaawansowany nowotwór piersi 2020]	Nowotwór piersi
	ESMO 2017 [ESMO NSCLC 2017]; ESMO 2020 [ESMO NSCLC 2020_eUpdate]	Niedrobnokomórkowy nowotwór płuca
	ESMO 2016 [ESMO nowotwór dróg żółciowych 2016]	Nowotwór dróg żółciowych
	ESMO 2015 [ESMO nowotwór trzustki 2015]; ESMO 2019 [ESMO nowotwór trzustki 2019_eUpdate]	Nowotwór trzustki
NCCN	ESMO 2014 [ESMO glejak 2014]	Glejak
	ESMO 2014 [ESMO glejak 2014]	Gwiaździatek
	NCCN 2020 [NCCN GIST 2020]	GIST

Organizacja ²	Rok wydania	Rodzaj nowotworu
	NCCN 2020 [<i>NCCN mięsak tkanek miękkich 2020</i>]	Mięsak tkanek miękkich
	NCCN 2020 [<i>NCCN NSCLC 2020</i>]	Niedrobnokomórkowy nowotwór płuca
	NCCN 2021 [<i>NCCN nowotwór piersi 2021</i>]	Nowotwór piersi
	NCCN 2020 [<i>NCCN nowotwór ślinianki 2020</i>]	Nowotwór ślinianki
	NCCN 2020 [<i>NCCN czerniak 2020</i>]	Czerniak
	NCCN 2020 [<i>NCCN OUN 2020</i>]	Glejak
	NCCN 2020 [<i>NCCN OUN 2020</i>]	Gwiaździak
	NCCN 2020 [<i>NCCN mięsak kości 2020</i>]	Mięsak kości
	NCCN 2019 [<i>NCCN nowotwór wątroby i dróg żółciowych 2019</i>]	Nowotwór dróg żółciowych
	NCCN 2019 [<i>NCCN nowotwór jelita grubego 2019</i>]	Nowotwór jelita grubego
	NCCN 2019 [<i>NCCN nowotwór tarczycy 2019</i>]	Nowotwór tarczycy
	NCCN 2020 [<i>NCCN gruczolakorak trzustki 2020</i>]	Nowotwór trzustki

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 7.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
NDRP	<p><u>Chemioterapia (II linia leczenia NDRP):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poza docetakselem i pemetrekselem, nie wykazano skuteczności innych leków cytotoksycznych (stosować je można u chorych bez zaburzeń genów EGFR, ALK i ROS1 oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące). <p><u>Leczenie ukierunkowane molekularnie (II linia leczenia NDRP):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z mutacją w genie EGFR – inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR po wcześniejszej CHT (u chorych, u których stosowano w I linii leczenia jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR: afatynib, erlotynib, gefitynib lub ozymertynib); u chorych z rearanżacją genu ALK lub ROS1 – inhibitory kinazy tyrozynowej ALK: kryzotylib i brygatynib; cerytynib w przypadku niepowodzenia leczenia I linii przy użyciu kryzotylibu; u chorych z mutacją BRAF V600E z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia systemowego – dabrafenib (inhibitor kinazy BRAF) oraz trametynib (inhibitor kinazy MEK); 	<p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego NDRP (stadium III):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> podanie CHT na bazie platyny (najlepiej cisplatyny) [Siła dowodu: I, A]; rozważyć stosowanie standardowej praktyki klinicznej w skojarzeniu z inhibitorami anty PD(L)-1 (ang. <i>(Neo)adjuvant anti PD(L)-1 checkpoint</i>); zaleca się przeprowadzanie ocen stanu klinicznego po CHT. <p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego stadium NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku przeciwwskazań optymalne połączenie CHT z radioterapią powinno opierać się na cisplatynie [Siła dowodu: I, A]; w przypadku raka niepłaskonabłonkowego zaleca się stosowanie cisplatyny + etopozyd lub cisplatyny + alkaloid Vinca (zazwyczaj: cisplatyna + winorelbina) lub cisplatyny + emetrekсед. Rozważyć można stosowanie schematu paklitaksel/karboplatyna, jednak ich skuteczność nie została dostatecznie potwierdzona klinicznie [Siła dowodu: I, A]; w okresie okołoperacyjnym zalecane są trzy do czterech cykli CHT na bazie cisplatyny [Siła dowodu: I, A], mające na celu uzyskanie 	<p><u>Leczenie celowane chorych z NDRP w stadium zaawansowanym lub z przerzutami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych z obecnością mutacji genu EGFR w I linii leczenia zaleca się zastosowanie: afatynibu, erlotynibu, dakomitynibu, gefitynibu, osimertynibu, erlotynib + ramucirumab; u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP – erlotynib + bewacizumab. W następnej linii leczenia NCCN zaleca stosowanie osimertynibu; w przypadku chorych z rearanżacją genu ALK zaleca się zastosowanie następujących leków w I linii leczenia: alektynib, brigatynib, cerytynib, kryzotylib. W następnej linii leczenia NCCN zaleca stosowanie: alektynibu, brigatynibu, cerytynibu lub lorlatynibu; w przypadku chorych z rearanżacją genu ROS1⁴ zaleca się zastosowanie następujących leków w I linii leczenia: cerytynib, kryzotylib, entrektynib. W następnej linii leczenia zaleca się stosowanie lorlatynibu lub entrektynibu; u chorych z obecnością genu BRAF V600E w I oraz następnej linii leczenia

⁴ W następnej linii leczenia zalecane jest stosowanie lorlatynibu [Siła dowodu: 2A] u poszczególnych chorych z przerzutami z obecnością mutacji w genie ROS1, u których nastąpiła progresja choroby pomimo leczenia kryzotylibem, cerytynibem lub entrektynibem

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<ul style="list-style-type: none"> docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem (lek antyangiogeny) u chorych z progresją po wcześniejszej wielolekowej CHT z zastosowaniem pochodnych platyny [Siła dowodu: I, A]. <u>Immunoterapia (II linia leczenia NDRP):</u> PTOK zaleca stosowanie leków anti-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) oraz anti-PD-L1 (atezolizumab) w II linii leczenia, ze względu na wykazaną większą skuteczność kliniczną w porównaniu do docetakselu. 	<p>łącznie dawki cisplatyny wynoszącej co najmniej 300 mg/m² [Siła dowodu: II, B];</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku jednoczesnego stosowania CHT zaleca się przyjmowanie 60-66 Gy³ w 30-33 frakcjach [Siła dowodu: I, A] codziennie przez okres maksymalnie 7 tygodni [Siła dowodu: III, B]; w przypadku terapii systemowej, stosowanie skojarzeń cisplatyny z winorelbina, docetakslem, gemcytabina lub pemetreksedem; w przypadku chorych z nieoperacyjnym NDRP w stadium III z ekspresją PD-L1 na ≥1% komórek nowotworowych, u których nie nastąpiła progresja choroby po dwóch lub więcej cyklach chemioradioterapii opartej na platynie, zaleca się stosowanie durwalumabu 1 do 42 dni po zakończeniu chemioradioterapii, w ramach leczenia konsolidacyjnego. <p>Jak zostało podkreślone w wytycznych ESMO, w obecnej praktyce nie stosuje się środka dedykowanego chorym na NDRP w stadium III, odgrywają one role w badaniach klinicznych [Siła dowodu: I, A].</p>	<p>zaleca się zastosowanie: dabrafenibu/trametinibu;</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z fuzją genu NTRK zaleca się stosowanie larotrektyntibu lub entrektyntibu w pierwszej lub kolejnej linii leczenia; u chorych z delecją eksonu 14 genu MET zaleca się stosowane kapmatynibu lub kryzotynibu jako pierwsza lub kolejna linia leczenia; u chorych z rearanżacją genu RET zaleca się zastosowanie selpercetynibu, pralsetynibu, kabozantynibu lub wandetanibu w pierwszej lub kolejnej linii leczenia; <p><u>Schematy stosowane w I linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z ekspresją PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych ≥1% zaleca się zastosowanie leków: pembrolizumab, (karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed/pembrolizumab (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP); karboplatyna/palitaksel/bewacizumab/atezolizumab (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP); karboplatyna/palitaksel lub palitaksel z albuminą/pembrolizumab (u chorych z płaskonabłonkowym NDRP); karboplatyna/pakitaksel z albuminą/atezolizumab (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP);

³ Gy to jednostka określająca ilość przeniesionej energii przez promieniowanie do każdego kilograma materii, przez którą przechodzi

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
			<ul style="list-style-type: none"> • niwolumab/ipilimumab; • niwolumab/ipilimumab/pemetreksed/(karboplatyna lub cisplatyna) (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP); • niwolumab/ipilimumab/paklitaksel/karboplatyna (u chorych z płaskonabłonkowym NDRP); • u chorych z ekspresją PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych $\geq 50\%$ zaleca się zastosowanie atezolizumabu. <p><u>Postępowanie w przypadku fuzji genów NTRK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NCCN rekomenduje przeprowadzanie testów na obecność fuzji genów NTRK u chorych z przerzutowym NDRP, biorąc pod uwagę badania kliniczne wykazujące skuteczność larotrektyntibu i entrektyntibu w tej populacji chorych; • przeprowadzanie testów na obecność fuzji genów NTRK powinno być rozważane także w przypadku chorych z negatywnymi wynikami testów wykrywających główne czynniki onkogenne (np. negatywny wynik na obecność mutacji genu EGFR, brak obecności rearanżacji genu ALK lub ROS1, obecność genu BRAF); • zgodnie z najnowszymi zaleceniami NCCN rekomenduje stosowanie larotrektyntibu i entrektyntibu w leczeniu I linii chorych na przerzutowe NDRP, u których wykryto fuzję genu NTRK; • zaleca się także stosowanie innych schematów leczenia ogólnoustrojowego (w poszczególnych przypadkach) u

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
			<p>chorych z fuzją genu NTRK – można rozważyć rozpoczęcie leczenia takimi samymi schematami leczenia ogólnoustrojowego, jakie stosuje się u chorych z przerzutowym NDRP (np. karboplatyna/paklitaksel).</p>
<p>Nowotwór ślinianki</p>	<ul style="list-style-type: none"> Podstawową rekomendacją PTOK, niezależnie od lokalizacji, jest doszczętne wycięcie raka gruczołów ślinowych. W przypadku chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego PTOK rekomenduje wdrożenie leczenia zgodnego ze wskazaniami indywidualnymi (w zależności od zaawansowania raka, stopnia sprawności i wieku) oraz paliatywną radioterapię lub leczenie objawowe. 	<p>b/d</p>	<ul style="list-style-type: none"> Podstawowym zaleceniem NCCN w leczeniu nowotworów ślinianek jest przeprowadzenie resekcji chirurgicznej. Złośliwe nowotwory ślinianek występują dość rzadko i zazwyczaj wymagają przedoperacyjnej radioterapii. W przypadku zaawansowanego stadium nowotworu ślinianki należy wdrożyć terapię ogólnoustrojową. Dla niektórych typów złośliwych nowotworów ślinianki, na małej grupie chorych, została wykazana efektywność po zastosowaniu następujących środków chemioterapeutycznych: cisplatyna/cyklofosfamid/dokсорubicyna i cisplatyna/winorelbina. Zastosowanie terapii celowanej w coraz większym stopniu staje się opcją terapeutyczną dla chorych z nowotworem ślinianek z obecnością odległych przerzutów. W związku z tym, że większość chorych na nowotwory ślinianki z odległymi przerzutami posiada dodatni receptor androgenowy (AR+) (ang. <i>androgen receptor-positive</i>) NCCN zaleca, aby ta populacja

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
			<p>chorych otrzymywała terapię receptorem androgenowym, takim jak leuprolid lub bikalutamid.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przeprowadzonych badaniach klinicznych larotrektytib wykazał 75%–100% odpowiedź na leczenie tym lekiem. Panel rekomenduje stosowanie leków takich jak larotrektytib i entrektytib, w leczeniu chorych z nowotworem ślinianek, u których wykryto obecność fuzji genu NTRK (choroba nawracająca) z odległymi przerzutami. U chorych z dodatnim receptorem HER2 zaleca się stosowanie leczenia lekami takimi jak trastuzumab, jednak NCCN nie uzyskało pełnej zgodności w tym zakresie.
Czerniak	<ul style="list-style-type: none"> U chorych w stadium rozsiewu postępowanie powinno być indywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej. U chorych w stadium uogólnienia najbardziej właściwe jest stosowanie leczenia w ramach badań klinicznych. U chorych w stadium uogólnienia lub związanym z dużym ryzykiem nawrotu choroby (III) zaleca się wykonanie badania stanu genu BRAF. 	<ul style="list-style-type: none"> U chorych z przerzutami czerniaka, u których niemożliwe jest wykonanie operacji, należy rozważyć zastosowanie adiuwantowej radioterapii. U chorych w nieoperacyjnym stadium III i IV stosujących immunoterapię lub leczenie celowane przeżywalność jest wyższa w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie chemioterapii. Wobec złych rokowań w tej grupie chorych ESMO zaleca rozważenie badań klinicznych. 	<p><u>Leczenie I linii w przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniaku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapia przeciwciałami anti-PD-1¹⁰ (pembrolizumab, niwolumab) [Siła dowodu: 1]; niwolumab/ipilimumab¹¹ [Siła dowodu: 1]; kombinowana terapia celowana w przypadku obecności mutacji genu BRAF

¹⁰ Wykorzystanie PD-L1 jako biomarkera w wyborze terapii anti-PD-1 i/lub kombinowanej terapii pembrolizumab/niwolumab jest pojawiającym się problemem badawczym wśród instytucji członkowskich NCCN

¹¹ Terapia związana z poprawą ORR (całkowity odsetek odpowiedzi), PFS oraz OS w porównaniu z zastosowaniem monoterapii ipilimumabem, wpływ terapii skojarzonej na OS w porównaniu do monoterapii niwolumabem nie jest znany

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<ul style="list-style-type: none"> W przypadkach mnogich/nieresekcyjnych zmian należy rozważyć zastosowanie metod leczenia miejscowego (metody ablacyjne, radioterapia, krioterapia), immunoterapię doguzową (talimogen laherparepwek – T-VEC, PV-10 lub interleukina-2) lub miejscową (imikwimod niezarejestrowany w tym wskazaniu) i elektrochemioterapię lub leczenie systemowe [Siła dowodu: III,B]. W przypadku wystąpienia zmian wtórnych w skórze, tkankach miękkich, lub pozaregionalnych węzłach chłonnych należy zawsze rozważyć możliwość wycięcia, podobnie przy izolowanych (niekoniecznie pojedynczych) przerzutach do narządów mięszsowych. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia należy wdrożyć postępowanie zależne od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym: jeśli stwierdzono, w pierwszej kolejności rozważenie leczenia neurochirurgicznego i/lub napromieniania ośrodkowego układu nerwowego (najczęściej stereotaktyczne lub radiochirurgia). 	<p><u>I linia leczenia u chorych z nieresekcyjnym czerniakiem w stadium III I IV obejmuje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie przeciwciał anti-PD1 (niwolumab) lub przeciwciał anti-PD1 (niwolumab) w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CTLA-4 (ipilimumab); dotądowo dla chorych z mutacją BRAFV600 [Siła dowodu: II, B] zaleca się stosowanie inhibitora BRAF (wemurafenib, dabrafenib, enkorafenib) w skojarzeniu z inhibitorem MEK (kobimetytib, trametytib, binimetytib); opcją leczenia dla chorych na czerniaka w stadium IIIB/C- IVM1a jest także talimogen laherparepwek T-VEC [Siła dowodu: I, B]. <p><u>Schemat II linii leczenia czerniaka w nieoperacyjnym stadium III/IV z obecnością mutacji BRAF po leczeniu IO⁶ w I linii leczenia⁷:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie przeciwciał anti-PD1⁸ [Siła dowodu: I, A]; przeciwciał anti-PD1 w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CTLA-4⁹ [Siła dowodu: I, A]; talimogenu laherparepwek (T-VEC) [Siła dowodu: I, B]; zastosowanie inhibitora BRAF/inhibitora MEK [Siła dowodu: I, A]; 	<p>V600¹² (zalecane w sytuacjach klinicznych, w których potrzebna jest szybka odpowiedź na leczenie): dabrafenib/trametytib, wemurafenib/kobimetytib lub enkorafenib/binimetytib [Siła dowodu: 1];</p> <ul style="list-style-type: none"> jeśli terapia inhibitorami BRAF/MEK nie jest wskazana należy zastosować terapię inhibitorem BRAF w skojarzeniu z dabrafenibem lub wemurafenibem; innymi zalecanymi schematami leczenia są: pembrolizumab/ipilimumab (w niskiej dawce) [Siła dowodu 2B] lub skojarzenie leczenia celowanego i terapii anti-PD-L1 (w przypadku obecności mutacji BRAF V600): wemurafenib/kobimetytib + atezolizumab. <p><u>Leczenie II linii w przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniaku po progresji choroby lub osiągnięciu maksymalnej korzyści klinicznej z terapii celowanej BRAF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zalecany schemat leczenia taki jak w leczeniu I linii:

⁶ IO, ang. *immuno-oncology* – immuno-onkologia

⁷ Jeśli w ramach leczenia I linii stosowano przeciwciało anti-PD1 w monoterapii, należy rozważyć wdrożenie leczenia ipilimumabem [Siła dowodu: II, B] lub leczenie ipilizumabem w skojarzeniu z niwolumabem [Siła dowodu: IV, B]. W zależności od przypadku należy rozważyć także podawanie chemioterapii w skojarzeniu z dakarbazyną lub temozolomidem w ramach terapii pomostowej

⁸ niwolumab, pembrolizumab

⁹ ipilimumab

¹² Inhibitory BRAF/MEK mogą być preferowane u chorych z szybko postępującą chorobą ze względu na ich krótszy czas działania w porównaniu do immunoterapii

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p><u>Schemat leczenia zaawansowanego czerniaka w stopniu zaawansowania IV lub III nieresekcyjnym z obecnością mutacji BRAF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie inhibitora BRAF w skojarzeniu z inhibitorem MEK (badania wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF zastosowanie kombinacji inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenibu z trametynibem, wemurafenibu z kobimetynibem lub enkorafenibu z binimetynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności [Siła dowodu: I, A]), terapia ukierunkowana molekularnie; następnie immunoterapia przeciwciałami anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), ewentualnie ipilimumab (przeciwciało anti-CTLA4 w monoterapii lub w skojarzeniu z anti-PD-1); następnie ipilimumab + chemioterapia; następnie inhibitor BRAF w skojarzeniu z inhibitorem MEK; <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie immunoterapii przeciwciałami anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), 	<ul style="list-style-type: none"> udział w badaniu klinicznym lub ponowne podanie IO (w tym przypadku oznacza stosowanie ipilimumabu (jeśli nie podawano go wcześniej), stosowanie niwolumabu lub pembrolizumabu (jeśli kolejna linia leczenia została podana po niepowodzeniu leczeniem IO) [Siła dowodu: II, B] lub ponowne stosowanie ipilimumabu/niwolumabu (jeśli nie był podawany [Siła dowodu: IV, B]); leczenie po wystąpieniu progresji choroby może być rozważone jako opcja dla wybranych chorych [Siła dowodu: IV, C]). <p><u>Schemat II linii leczenia czerniaka w nieoperacyjnym stadium III/IV z obecnością mutacji BRAF bez IO w I linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie inhibitora BRAF/inhibitora MEK [Siła dowodu: I, A]; zastosowanie przeciwciał anti-PD1 [Siła dowodu: I, A]; przeciwciał anti-PD1 w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CTLA-4 [Siła dowodu: I, A]; talimogenu laherparepwek (T-VEC) [Siła dowodu: I, B]; udział w badaniu klinicznym lub ponowne podanie IO (schemat leczenia podany powyżej). 	<ul style="list-style-type: none"> → monoterapia przeciwciałami anti-PD-1¹³ (pembrolizumab, niwolumab) [Siła dowodu: 1]; → niwolumab/ipilimumab¹⁴ [Siła dowodu: 1]; → kombinowana terapia celowana w przypadku obecności mutacji genu BRAF V600¹⁵ (zalecane w sytuacjach klinicznych, w których potrzebna jest szybka odpowiedź na leczenie): dabrafenib/trametynib, wemurafenib/kobimetynib lub enkorafenib/binimetynib [Siła dowodu: 1]; → jeśli terapia inhibitorami BRAF/MEK nie jest wskazana należy zastosować terapię inhibitorem BRAF w skojarzeniu z dabrafenibem lub wemurafenibem inne zalecane schematy leczenia: ipilimumab lub wysokie dawki IL-2¹⁶; <p>W szczególnych przypadkach należy rozważyć zastosowanie następujących schematów leczenia:</p>

¹³ Wykorzystanie PD-L1 jako biomarkera w wyborze terapii anti-PD-1 i/lub kombinowanej terapii pembrolizumab/niwolumab jest pojawiającym się problemem badawczym wśród instytucji członkowskich NCCN

¹⁴ Terapia związana z poprawą ORR (całkowity odsetek odpowiedzi), PFS oraz OS w porównaniu z zastosowaniem monoterapii ipilimumabem, wpływ terapii skojarzonej na OS w porównaniu do monoterapii niwolumabem nie jest znany

¹⁵ Inhibitory BRAF/MEK mogą być preferowane u chorych z szybko postępującą chorobą ze względu na ich krótszy czas działania w porównaniu do immunoterapii

¹⁶ Wysokie dawki IL-2 (interleukina-2) nie są wskazane u chorych z niewystarczającą rezerwą narządową, złym stanem ogólnym lub nieleczonymi lub aktywnymi przerzutami do mózgu

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p>ewentualnie ipilimumab (przeciwciało anti-CTLA4 w monoterapii lub w skojarzeniu z anti-PD-1);</p> <ul style="list-style-type: none"> • następnie zastosowanie inhibitora BRAF w skojarzeniu z inhibitorem MEK/ipilimumabem; • następnie ipilimumab + chemioterapia; • następnie inhibitor BRAF w skojarzeniu z inhibitorem MEK. • U chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF zastosowanie kombinacji inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenibu z trametynybem, wemurafenibu z kobimetynybem lub enkorafenibu z binimetynybem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności [Siła dowodu: I, A]. <p><u>Schemat leczenia zaawansowanego czerniaka w stopniu zaawansowania IV lub III nieresekcyjnym bez obecności mutacji BRAF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (owrzodzenia i ból) i kościach (ból) zastosowanie znajduje RTH⁵ w postępowaniu paliatywnym; • dakarbazyne jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona (jedyne zarejestrowane schemat stosowania jest następujący: podawanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m²; możliwość 1-dniowego stosowania leku w większej dawce (850-1000 mg/m² co 3 tygodnie) nie została formalnie zatwierdzona, 	<p><u>Schemat leczenia dla nieoperacyjnego czerniaka w stadium III/IV z obecnością mutacji NRAS [Siła dowodu: I, B]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie przeciwciał anti-PD1 [Siła dowodu: I, A]; przeciwciał anti-PD1 w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CTLA-4 [Siła dowodu: I, A]; talimogenu laherparepwek (T-VEC) [Siła dowodu: I, B]; • zastosowanie inhibitora MEK; • udział w badaniu klinicznym lub ponowne podanie IO (schemat leczenia podany powyżej). • W leczeniu przerzutów do mózgu preferowane jest leczenie ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem również u chorych bezobjawowych z mutacją BRAF [Siła dowodu: III, A]. • W pojedynczych przerzutach do OUN ESMO zaleca napromienianie stereotaktyczne (preferowane przeprowadzane w specjalistycznych ośrodkach) [Siła dowodu: B], leczenie ogólne [Siła dowodu: B] lub usunięcie neurochirurgiczne [Siła dowodu: C]. Należy także rozważyć udział w badaniu klinicznym. • W pojedynczych przerzutach do płuc, nerek i innych należy wdrożyć terapię ogólnoustrojową (preferowane przeprowadzane w specjalistycznych ośrodkach) [Siła dowodu: A], usunięcie chirurgiczne [Siła dowodu: C], napromienianie stereotaktyczne [Siła dowodu: C], rozważyć udział w badaniu klinicznym. • W przypadku licznych przerzutów należy wdrożyć terapię ogólnoustrojową (preferowane 	<ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab/doogniskowy T-VEC [Siła dowodu: 2B]; • terapia cytotoksykami; • imatinib w przypadku guzów z mutacją KIT; • larotrektytib lub entrektytib w przypadku guzów z obecnością fuzji genów NTRK; • binimetynyb w przypadku guzów z mutacją NARS, które uległy progresji po wcześniejszym leczeniu inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego [Siła dowodu: 2B]; • BSC.

⁵ Uzupełniająca radioterapia

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p>choć jest postępowaniem użytecznym w praktyce);</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie chemioterapii powinno być ograniczone do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii [Siła dowodu: I, A]. • Leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anti-PD-1 (nivolumab lub pembrolizumab) w monoterapii [Siła dowodu: I, A]. Stosowanie terapii skojarzonej z anty-CTLA4 ma szczególne uzasadnienie u chorych z bezobjawowymi przerzutami czerniaka do OUN Siła dowodu: II, B]. • Ipilimumab został zarejestrowany do leczenia chorych na uogólnione czerniaki. Zalecany schemat dawkowania to 3 mg/kg mc. podawane dożylnie co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki [Siła dowodu: I, A]. Jednakże na podstawie badań stwierdzono iż ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anti-PD-1, przy gorszym profilu bezpieczeństwa. 	<p>przeprowadzane w specjalistycznych ośrodkach) [Siła dowodu: A] i należy rozważyć udział w badaniu klinicznym.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wystąpienia bolesnych przerzutów do kości ESMO zaleca radioterapię [Siła dowodu: B], środki modyfikujące kość (ang. <i>bone-modifying agents</i>) [Siła dowodu: C] i rozważenie udziału w badaniu klinicznym. 	
Nowotwór jelita grubego	<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu chorych na nowotwory jelita grubego zasadniczą rolę odgrywa leczenie chirurgiczne, także u chorych z obecnością 	<p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX¹⁷ (5-fluorouracyl drogą infuzji, leukoworyna i oksaliplatyna) + bewacyzumab 	<ul style="list-style-type: none"> • NCCN zaleca stosowanie larotrekty nibu lub entrekty nibu jako opcję leczenia ogólnoustrojowego dla chorych na

¹⁷ Schemat stosowanie FOFLOX obejmuje schemat FOLFOX4 powtarzany co 2 tygodnie (Oksaliplatyna 85 mg/m² i.v. w dniu 1., Leukoworyna 400 mg/m² i.v. w dniu 1. [lub 200 mg/m² dla L-formy], 5-FU dawka początkowa 400 mg/m² i.v., następnie 600 mg/m² przez 24 h i.v. nieprzerwanej infuzji w dniu 1 i 2) i schemat

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p>przerzutów odległych, istotna jest chemioterapia zarówno uzupełniająca, jak i w postępowaniu paliatywnym.</p> <ul style="list-style-type: none"> Podstawowym wskazaniem do stosowania leczenia uzupełniającego jest III stopień zaawansowania nowotworu. U chorych z tej grupy zawsze stosuje się uzupełniającą CTH (wyjątek stanowi obecność schorzeń współistniejących lub oczekiwana długość życia). <p><u>Leczenie II linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> bewacyzumab połączony z chemioterapią FOLFOX-4 u chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną i irynotekaniem (10 mg/kg wlew i.v. przez 30–90 min); kontynuacja terapii bewacyzumabem po progresji w trakcie leczenia pierwszej linii wraz ze zmianą CTH (wpływa na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego); aflibercept skojarzony ze schematem FOLFIRI (4 mg/kg wlew i.v. przez 1 h dzień 1. przed FOLFIRI); stosowany jest również cetuksymab w skojarzeniu z irynotekaniem, a także panitumumab z CTH o schemacie FOLFIRI (nie 	<p>w dawce 5 mg/kg i.v. w dniu 1. Schemat należy powtarzać co 2 tygodnie;</p> <ul style="list-style-type: none"> XELIRI¹⁸ (kapecytabina + irynotekan) ± bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg i.v. w dniu 1.. Schemat należy powtarzać co 3 tygodnie; FOLFIRI¹⁹ (5-FU²⁰ drogą infuzji, leukoworyna i irynotekan) + panitumumab w dawce 6 mg/kg i.v. przez 60 min w dniu 1.. Schemat należy powtarzać co 2 tygodnie; FOLFIRI (5-FU drogą infuzji, leukoworyna i irynotekan) + aflibercept w dawce 4 mg/kg i.v. przez 60 min w dniu 1.. Schemat należy powtarzać co 2 tygodnie; FOLFIRI (5-FU drogą infuzji, leukoworyna i irynotekan) + ramucirumab w dawce 8 mg/kg i.v. przez 60 min w dniu 1.. Schemat należy powtarzać co 2 tygodnie. <p><u>III linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cetuksymab: 400 mg/m² i.v. przez 2 pierwsze godziny infuzji, następnie 250 mg/m² i.v. przez 60 min tygodniowo + BSC²¹ lub stosowanie w schemacie 500 mg/m² dożylnie przez 2 godziny. Schemat powtarzany co 2 tygodnie; panitumumab: 6 mg/kg i.v. raz na 2 tygodnie. <p><u>Kolejna linia leczenia:</u></p>	<p>przerzutowego raka jelita grubego z obecnością fuzji genu NTRK.</p> <ul style="list-style-type: none"> Larotrektytib i entrektytib wymieniane są również jako schematy chemioterapii dla chorych na nowotwory jelita grubego w stadium zaawansowanym lub z przerzutami z obecnością fuzji genu NTRK w następujących schematach: <ul style="list-style-type: none"> larotrektytib: 100 mg podawany doustnie dwa razy dziennie; entrektytib: 600 mg podawany doustnie raz dziennie. <p><u>Leczenie chorych w przerzutowym, nieresekcyjnym stadium nowotworu jelita grubego.</u> <u>Chorzy leczeni schematem FOLFOX/CAPEOX w ciągu 12 miesięcy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> (FOLFIRI lub irynotekan) ± bewacyzumab (zalecany) lub ziv-aflibercept lub ramucirumab lub (FOLFIRI lub irynotekan) ± (cetuksymab lub panitumumab, wyłącznie u chorych z obecnością genu KRAS/NRAS/BRAF WT) lub

mFOLFOX6 powtarzany co 2 tygodnie (Oksaliplatyna 85 mg/m² i.v. w dniu 1., Leukoworyna 400 mg/m² i.v. w dniu 1., 5-FU dawka początkowa 400 mg/m² i.v., następnie 2,400 mg/m² przez 46–48 h i.v. nieprzerwanej infuzji)

¹⁸ Schemat stosowania XELIRI: Kapecytabina 800 mg/m² 2x dziennie przyjmowana doustnie przez 14 dni, Irynotekan 200 mg/m² i.v. w dniu 1.

¹⁹ Schemat stosowania FOLFIRI: Irynotekan 150–180 mg/m² i.v. w dniu 1. przez 30–90 min, Leukoworyna 400 mg/m² i.v. w dniu 1., 5-FU dawka początkowa 400 mg/m² i.v., następnie 2,400 mg/m² przez 46–48 h i.v. nieprzerwanej infuzji

²⁰ 5-fluorouracyl

²¹ najlepsze stosowane leczenie wspomagające

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p>ma danych wskazujących na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego).</p> <p><u>Leczenie III linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab zastosowany w monoterapii (poprawa parametrów dotyczących przeżycia u chorych wcześniej leczonych fluoropirydyną, irynotekaniem i oksaliplatyną, w porównaniu z leczeniem objawowym); • panitumumab (6 mg/kg wlew i.v. przez 1 h); • aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, należy wykazać prawidłowość genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS, terapia jest nieskuteczna u tych chorych) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu). • Regorafenib stosowany w monoterapii 160 mg p.o. 1 x dz., dzień 1.–21. (u chorych wcześniej leczonych wszystkimi dostępnymi lekami wpływa, w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym, na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, ale wiąże się też z ryzykiem działań niepożądanych, brak refundacji w tym wskazaniu). 	<ul style="list-style-type: none"> • triflurydyna/typiracyl (FTD/TPI): 35 mg/m², zwiększana do osiągnięcia maksymalnej dawki 80 mg przyjmowanej drogą infuzji dwa razy dziennie w dniach 1–5 i 8–12. Schemat powtarzany co 28 dni; • regorafenib: 160 mg/doba przyjmowany doustnie, od 1 do 21 dni. Schemat powtarzany co 28 dni. 	<ul style="list-style-type: none"> • ([niwolumab ± ipilimumab] lub pembrolizumab, wyłącznie u chorych na nowotwory z dysfunkcjami MSI–H lub dMMR) lub • dabrafenib + trametinib + (cetuksymab lub panitumumab, wyłącznie u chorych z mutacją genu BRAF V600E) lub enkorafenib + (cetuksymab lub panitumumab ± binimetynib (wyłącznie u chorych z mutacją BRAF V600E)). <p><u>Chorzy leczeni schematem FOLFOX/CAPEOX >12 miesięcy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LV/5-FU lub kapecytabiną lub u których nie stosowano wcześniej chemioterapii: należy zastosować leczenie ogólnosystemowe; • po zastosowaniu leczenia należy monitorować chorego co 2 miesiące w celu oceny, czy zmiana nowotworowa kwalifikuje się do resekcji (wyłącznie w przypadkach, w których przeprowadzenie resekcji jest uzasadnione); • po przeprowadzonej resekcji należy wdrożyć u chorego terapię ogólnoustrojową ± terapię biologiczną [Siła dowodu: 2B] lub należy rozpocząć okres obserwacji; • jeśli przeprowadzenie resekcji nie jest możliwe to należy wdrożyć leczenie ogólnosystemowe.
Nowotwór wyrostka	b/d	b/d	<ul style="list-style-type: none"> • Obecnie nie ma dostępnych zaleceń ESMO ani NCCN dotyczących leczenia chorych z nowotworem wyrostka robaczkowego. Jednakże, NCCN proponuje rozważyć leczenie systemowe

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
			zgodnie z wytycznymi NCCN dotyczącymi raka jelita grubego.
GIST	<p><u>Schemat leczenia farmakologicznego u chorych na GIST (wypunktowane w kolejności od rozpoczęcia terapii, zalecenia z każdego kolejnego punktu należy wdrożyć w przypadku progresji choroby):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • imatynib w dawce 400 mg/d (w przypadku mutacji w eksonie 9. KIT do rozważenia wcześniejsze zwiększenie dawki do 800 mg); imatynib w dawce 800 mg/d.; • sunitynib 50 mg/d. (dawka wyjściowa; schemat 4/2 tygodnie); • postępowanie indywidualizowane (badania kliniczne, sorafenib, regorafenib; leczenie skojarzone; postępowanie zabiegowe). • Standardem leczenia chorych ze zmianami niemożliwymi do wycięcia, nawrotowymi lub przerzutami jest imatynib [Siła dowodu: I, A]. • Leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg imatynibu stosowanej doustnie jednorazowo w ciągu doby. Obecnie zaleca się zwiększanie dawki do 800 mg (2×400 mg/d.) w przypadku wystąpienia progresji choroby. W przypadkach wystąpienia toksyczności III–IV stopnia dawkę należy zmniejszyć do 600 mg (2×300 mg/d.). 	<p><u>Schemat leczenia dla chorych na GIST w stadium zaawansowanym lub z przerzutami:</u></p> <p><u>GIST z mutacją <i>sensitive</i> w eksonie 11: imatynib w dawce 400 mg [Siła dowodu: I, A]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku odpowiedzi na leczenie zaleca się kontynuację terapii imatynibem przez 6-12 miesięcy, następnie po ukończeniu leczenia i pozytywnej odpowiedzi zaleca się kontynuowanie terapii imatynibem do czasu progresji choroby [Siła dowodu: I, A], poprzedzone w zależności od przypadku operacją [Siła dowodu: III, C]; • w przypadku braku odpowiedzi na leczenie i ciągłej oraz niekontrolowanej progresji choroby zaleca się terapię stosowaną w GIST z mutacją w eksonie 9 lub wdrożenie leczenia sunitynibem; • w przypadku braku odpowiedzi na leczenie ale kontrolowanej progresji choroby zaleca się wycięcie/ablację postępującej zmiany nowotworowej [Siła dowodu: IV, C] i kontynuację terapii imatynibem do czasu progresji choroby [Siła dowodu: I, A]; <p><u>GIST z mutacją <i>sensitive</i> w eksonie 9: imatynib w dawce 800 mg [Siła dowodu: III, B]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku odpowiedzi należy wdrożyć taki sam schemat postępowania jak w przypadku GIST z mutacją w eksonie 11.; • w przypadku braku odpowiedzi należy wdrożyć terapię sunitynibem [Siła dowodu: I, A]; • po uzyskaniu częściowej odpowiedzi lub ustabilizowaniu choroby należy kontynuować leczenie sunitynibem, w innym przypadku należy 	<p><u>Leczenie chorych z GIST w stadium przerzutowym, nieresekcyjnym i nawracającym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie techniki obrazowania rozsiewu GIST i wdrożenie leczenia imatynibem lub avapritinibem, po której NCCN zaleca ponowne obrazowanie GIST w celu oceny odpowiedzi na leczenie; • w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie lub ustabilizowania choroby należy kontynuować terapię imatynibem lub avapritinibem, a także należy przeprowadzić konsultację chirurgiczną do celu rozważenia kwalifikacji chorego do resekcji guza. Po przeprowadzeniu resekcji należy zastosować leczenie ogólnoustrojowe. Jeśli przeprowadzenie resekcji nie jest możliwe NCCN zaleca kontynuację leczenia imatynibem lub avapritinibem; • w przypadku progresji choroby NCCN zaleca wdrożenie leczenia w zależności od poziomu progresji (dla chorych z ograniczoną progresją zalecane jest kontynuowanie leczenia imatynibem lub avapritinibem, dostosowanie dawek imatynibu do poziomu tolerancji chorego, zmianę leczenia i zastosowanie sunitynibu i ponowne zastosowanie techniki obrazowania rozsiewu GIS; • u chorych z rozległymi przerzutami należy zastosować leczenie imatynibem [w

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
		<p>rozpocząć leczenie regorafenibem [Siła dowodu: I, A];</p> <ul style="list-style-type: none"> • po uzyskaniu częściowej odpowiedzi lub ustabilizowaniu choroby należy kontynuować leczenie regorafenibem. Jeśli po zastosowaniu takiego leczenia choroba rozwija się wolno to należy kontynuować terapię regorafenibem. • Jeśli po zastosowaniu takiego leczenia choroba nie rozwija się wolno to należy ponownie podać choremu TKI²² [Siła dowodu: II, B], wdrożyć leczenie wynikające z badań klinicznych lub zastosować BSC. <p><u>GIST z mutacją <i>non-sensitive</i></u>: imatynib lub sunitynib lub leczenie wynikające z badań klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku GIST w populacji pediatrycznej niezbędna jest europejska i międzynarodowa współpraca w celu ustalenia najlepszych praktyk leczenia niezwykle rzadkiego GIST u dzieci. 	<p>dawce uzależnionej od tolerancji chorego] lub zastosować leczenie sunitynibem;</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku postępującej progresji należy wdrożyć terapię regorafenibem i ponownie zastosować technikę obrazowania rozsiewu GIST. W obu przypadkach (u chorych z ograniczoną progresją i dla chorych z rozległymi przerzutami), u których odnotowano postępowanie choroby pomimo zastosowania leczenia imatynibem/sunitynibem/regorafenibem należy rozważyć udział chorego w badaniach klinicznych, rozważyć leczenie dla chorych na mięsaki tkanek miękkich w podtypach niespecyficznych lub wdrożyć BSC. <p><u>Dla populacji chorych na mięsaki tkanek miękkich w podtypach niespecyficznych (ang. <i>non-specific subtypes</i>) NCCN rekomenduje stosowanie następujących leków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • imatynib; • sunitynib; • regorefenib; • avapritinib. <p>Po progresji występującej po leczeniu imatynibem, sunitynibem i regorafenibem zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sorafenibu; • nilotinibu; • dasatinibu (dla chorych z mutacją genu D842V);

²² TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor* – inhibitor kinazy tyrozynowej

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
			<ul style="list-style-type: none"> pazopanibu; ewerolimusu + TKI²³; avapritinibu.
Mięsak tkanek miękkich	<p><u>Schematy leczenia u dorosłych ze względu na stopień zaawansowania mięsaka tkanek miękkich (MTM):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> I stopień: leczenie chirurgiczne; II stopień: leczenie chirurgiczne, radioterapia; III stopień: leczenie chirurgiczne, radioterapia, zastosowanie chemioterapii lub indywidualizacja postępowania; IV stopień: zastosowanie leczenia chirurgicznego lub indywidualizacja postępowania, indywidualizacja postępowania w zakresie radioterapii, chemioterapia. <p><u>W I linii leczenia CTH²⁴ stosuje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) [Siła dowodu: I, A] ± olaratumab (przeciwciało anty-PDGFR-alfa) [Siła dowodu: I, B]. <p><u>W II linii leczenia CTH stosuje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ifosfamid, dakarbazynę, gemcytabinę, docetaksel, trabektedynę, erybulinę oraz pazopanib. 	<p><u>Schemat leczenia dla zaawansowanych/przerzutowych mięsaków tkanek miękkich kwalifikujących się do resekcji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku mięsaków z pojedynczymi przerzutami do płuc, których resekcja jest możliwa: operacja chirurgiczna [Siła dowodu: IV, B], opcjonalnie chemioterapia [Siła dowodu: IV, B]; w przypadku mięsaków z mnogimi przerzutami do płuc, których resekcja jest możliwa: opcjonalnie chemioterapia [Siła dowodu: III, B] i interdyscyplinarna ocena ryzyka; w przypadku mięsaków, których resekcja nie jest możliwa i w przypadku pojawienia się przerzutów pozapłucnych: zastosowanie terapii rekomendowanej dla zaawansowanych/przerzutowych mięsaków tkanek miękkich nie kwalifikujących się do resekcji. <p><u>Schemat leczenia dla zaawansowanych/przerzutowych mięsaków tkanek miękkich nie kwalifikujących się do resekcji:</u></p>	<p><u>Dla populacji chorych na mięsaki tkanek miękkich w podtypach niespecyficznych (ang. <i>non-specific subtypes</i>) w monoterapii zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> gdy obecność fuzji genu NTRK entrektynib²⁵ i larotrektytib²⁶ [Siła dowodu: 2A]; doksorubicynę [Siła dowodu: 2A]; ifosfamid [Siła dowodu: 2A]; epirubicynę [Siła dowodu: 2A]; gemcytabinę [Siła dowodu: 2A]; dakarbazynę [Siła dowodu: 2A]; doksorubicynę zamkniętą w liposomach [Siła dowodu: 2A]; temozolomid (rekomendowany tylko w terapii paliatywnej) [Siła dowodu: 2A]; winorelbinę (rekomendowany tylko w terapii paliatywnej) [Siła dowodu: 2A]; erybulinę (rekomendowany tylko w terapii paliatywnej) [Siła dowodu: 2A]; trabektedynę²⁷ (rekomendowany tylko w terapii paliatywnej) [Siła dowodu: 2A];

²³ Należy rozważyć wdrożenie leczenia TKI w skojarzeniu z ewerolimusem włączając imatynib, sunitynib lub regorafenib

²⁴ chemioterapia

²⁵ NCCN nie rekomenduje stosowanie entrektynibu u chorych nie mających przerzutów w ramach terapii adiuwantowej

²⁶ Rekomendacja dla mięsaków nie wywodzących się z adipocytów (ang. *non adipocytic sarcoma*)

²⁷ zalecenie kategorii 1 dla mięsako-tłuszczaka i mięsaka gładkokomórkowego

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<ul style="list-style-type: none"> Nie wykazano istotnej przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią. Podanie schematów wielolekowych (np. doksorubicyna i dakarbazyna) można rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości oraz w przypadkach, w których od odpowiedzi na leczenie zależy możliwość leczenia operacyjnego przerzutów. Po niepowodzeniu przynajmniej I linii leczenia L-mięsaków opcją terapeutyczną (potwierdzoną w 3 badaniach III fazy z losowym doborem chorych [Siła dowodu: I, A] oraz w badaniu II fazy) jest stosowanie trabektedyny. W leczeniu chorych z zaawansowanym mięśniakiem tkanek miękkich po wcześniejszym niepowodzeniu terapii stosuje się pazopanib. Wskazuje się także na erybulinę jako terapię w grupie chorych na zaawansowane <i>liposarcoma</i> i <i>leiomyosarcoma</i> (zwłaszcza <i>liposarcoma</i>) po niepowodzeniu przynajmniej 2. linii leczenia systemowego [Siła dowodu: I, B] oraz na olaratumab w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu I linii zaawansowanych MTM [Siła dowodu: I, B]. Rozważa się terapię olaratumabem w kombinacji z doksorubicyną lub w monoterapii doksorubicyną, jednak wymaga to dalszych dowodów naukowych. W przypadku mięsaków macicy: guzów miejscowo zaawansowanych – nieoperacyjnych należy rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii [Siła dowodu: III, B]. Podstawą leczenia zaawansowanych mięsaków podścieliskowych macicy jest terapia hormonalna -analogi progesteronu, inhibitory aromatazy analogi LH-RH (chore przed menopauzą). Nie są wskazane terapie oparte na 	<ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna [Siła dowodu: I, A]; doksorubicyna + ifosfamid [Siła dowodu: I, B]; po zakończeniu terapii w przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie lub w przypadku ustabilizowania choroby rekomenduje się kontynuację leczenia do momentu progresji choroby (przyjmowanie maksymalnej dawki, nieakceptowalna toksyczność); po zakończeniu terapii w przypadku nie uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie ani nie stwierdzenia ustabilizowania choroby należy wdrożyć leczenie w zależności od typu histologicznego nowotworu, a po uzyskaniu częściowej odpowiedzi na leczenie lub w przypadku ustabilizowania choroby należy zastosować leczenie opisane w punkcie wyżej. Imatynib jest standardową terapią medyczną u chorych z rzadko występującym włóknakiem mięśniakiem guzowatym skóry (DFSP, ang. <i>dermatofibrosarcoma protuberans</i>), u których zabieg chirurgiczny wiąże się ze znacznym okaleczeniem lub u których pojawiły się przerzuty kwalifikujące się do leczenia [Siła dowodu: III, A]. <p><u>Potencjalne opcje leczenia, wymagające dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ifosfamid (u chorych po przebytej chemioterapii i z brakiem odpowiedzi na leczenie lub stosowanie wyższej dawki leku po terapii standardową dawką) [Siła dowodu: IV, C]; trabektedyna (opcja dla II linii leczenia lub w leczeniu poza standardowymi liniami terapeutycznymi [Siła dowodu: I, B], rekomendowany w leczeniu zaawansowanych mięsaków po uprzednio stosowanej terapii, zwłaszcza w leczeniu LMS i <i>liposarcoma</i>); 	<ul style="list-style-type: none"> pazopanib (rekomendowany tylko w terapii paliatywnej) [Siła dowodu: 2A]; regorafenib (w przypadku mięsaka nieadipocytowego) [Siła dowodu: 2A]. W przypadku mięśniakomięsaka (RMS, ang. <i>rhabdomyosarcoma</i>) winkrystyna + daktynomycyna + cyklofosfamid (VAC) są standardową chemioterapią w leczeniu nieprzerzutowych RMS u dzieci (z ryzykiem pośrednim lub wysokim). schematy chemioterapii stosowane u dorosłych z RMS pochodzą najczęściej z badań przeprowadzonych z udziałem dzieci

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	estrogenach, jak i tamoksyfen [Siła dowodu: II, B].	<ul style="list-style-type: none"> • pazopanib (u chorych z zaawansowanym mięsakiem, po niepowodzeniu dotychczasowych terapii, u których zaobserwowano progresję choroby - opcja terapeutyczna dla mięsaków dotyczących wytwarzania lub odkładania tłuszczu) [Siła dowodu: I, B]; • erybulina (udowodniona większa skuteczność w porównaniu do dakarbazyny u chorych z mięsakami tłuszczowymi i LMS [Siła dowodu: I, B], zatwierdzona w leczeniu mięsaków tłuszczowych) [Siła dowodu: II, A]; • możliwa wyższa skuteczność połączenia gemcytabiny i docetakselu w porównaniu z monoterapią gemcytabiny stosowanej w II linii leczenia; • dakarbazyna jako II linia leczenia; • regorafenib (należy rozważyć jako opcję, jeśli jest dostępna, po terapii doksorubicyną u chorych z mięsakami dotyczącymi wytwarzania lub odkładania tłuszczu) [Siła dowodu: II, C]. • Takie same zasady postępowania obowiązują dla tych nowotworów u dzieci. Zaleca się tak również w przypadku zarodkowego i pęcherzykowego mięśniakomięsa prążkowanego, które są niezwykle rzadkie u dorosłych. • Patologiczne podtypy STS występujące u młodzieży należy leczyć w taki sam sposób, jak u dorosłych, chociaż ten sam histotyp nowotworu może wykazywać osobliwości kliniczne występujące zależnie od wieku. 	
Włókniakomięś ak typu niemowlęcego	b/d	b/d	b/d
Leczenie najczęściej stosowane w nieoperacyjnym/przerzutowym włókniakomięsaku typu niemowlęcego			

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p>Z powodu dużych rozmiarów guzów występujących u małych niemowląt w miejscach takich jak kończyny, sąsiadującymi z naczyniami krwionośnymi, nerwami lub kośćmi, zastosowanie neoadjuwantowej chemioterapii może przyczynić się do wykonania bardziej zachowawczej resekcji guza ze zmniejszonym ryzykiem powikłań. Odnotowano wysoką odpowiedź na chemioterapię podawaną w schematach obejmujących winkrystynę, aktynomycynę D, cyklofosfamid lub ifosfamid i etopozyd. Chemioterapią z wyboru jest schemat VA (winkrystyna i aktynomycyna), ze względu na jej wysoką skuteczność i korzystny długoterminowy profil toksyczności – chemioterapię o wyższej intensywności należy zastosować tylko w przypadku braku odpowiedzi na VA. Leczenie schematami zawierającymi antracykliny (np. ifosfamid + doksorubicyna lub winkrystyna–aktynomycyna D, ifosfamid, adriamycyna) są zwykle brane pod uwagę w przypadku chorych niedostatecznie odpowiadających na leczenie i w przypadku których interwencja chirurgiczna niesie ryzyko wystąpienia poważnych powikłań²⁸.</p>		
Mięsak kości	<p><u>Postępowanie w przypadku najczęstszych złośliwych nowotworów kości u dzieci i młodzieży:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • etap I – CTH wstępna w celu ograniczenia ogniska pierwotnego nowotworu oraz zniszczenia mikroprzerzutów; • etap II – leczenie ogniska pierwotnego nowotworu (postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie w zależności od rodzaju nowotworu, lokalizacji ogniska oraz wieku chorego) – zasada usunięcia guza z marginesem niezmiennych tkanek oraz stosowania napromieniania w warunkach planowanej trójwymiarowo RTH konformalnej (możliwość zastosowania wyższych dawek promieniowania celowanego w krótszym czasie oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań – dawka 40–65 cGy w zależności od tolerancji tkanek objętych napromienianiem oraz wieku chorego); 	<p><u>Schemat postępowania u chorych na kostniakomięsaka (OS²⁹):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku zlokalizowanego kostniakomięsaka, o wysokim stopniu zaawansowania, stosuje się kolejno: neoadjuwantową CHT, zabieg chirurgiczny, a następnie adjuwantową CHT; • w przypadku przerzutowego kostniakomięsaka, o wysokim stopniu zaawansowania, stosuje się kolejno: resekcję lub zniszczenie zmian przerzutowych, neoadjuwantową CHT, zabieg chirurgiczny, następnie adjuwantową CHT; • CHT II linii w nawracającym OS obejmuje ifosfamid lub cyklofosfamid, możliwie w połączeniu z etopozydem i/lub karboplatyną [Siła dowodu: III, B] oraz innymi aktywnymi lekami, w tym gemcytabiną i docetakselem [Siła dowodu: IV, C], sorafenibem [Siła 	<p>Przerzutowy chrząstniakomięsak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba oligometastatyczna: resekcja chirurgiczna (jeśli jest możliwa), RTH (która może obejmować terapię ablacyjną) w przypadku zmian nieresekcyjnych; • choroba w stadium z rozległymi przerzutami: RTH, zabieg chirurgiczny i/lub terapie ablacyjne, rozważenie udziału w badaniach klinicznych lub wdrożenie terapii ogólnoustrojowej; • <u>dla chorych z nowotworami z obecnością biomarkerów MSI-H lub dMMR</u> – pembrolizumab³⁴; • w przypadku guzów o wysokiej gęstości mutacji (TMB³⁵ ≥10 mutacji na megabazę) oraz wykrytej mutacji IDH1 zaleca się stosowanie iwosidenibu; • <u>dla chorych na chrząstniakomięsaka w stadium z rozległymi przerzutami</u> NCCN

²⁸ Fragment na podstawie publikacji Ferrari 2012 [Ferrari A, Orbach D, Sultan I, Casanova M, Bisogno G. *Neonatal soft tissue sarcomas*, Semin Fetal Neonatal Med. 2012 Aug;17(4):231–238]

²⁹ łac. *osteosarcoma*

³⁴ Nie stosować w przypadku GCT lub struniaka

³⁵ TMB, ang. tumor mutational burden – gęstość mutacji guza

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<ul style="list-style-type: none"> etap III – CTH pooperacyjna w celu zwiększenia szans uzyskania wyleczenia (4-8 miesięcy w zależności od rodzaju nowotworu – schemat leczenia uzależniony od odpowiedzi na wstępną CTH z uwzględnieniem klinicznej reakcji oraz stopnia martwicy w wyciętym nowotworze) – przy korzystnej odpowiedzi stosuje się leki z etapu I, natomiast w przypadku niekorzystnej – należy stosować nowe schematy CTH z zastosowaniem innych leków. Niektórzy chorzy na mięsaki kości w stadium uogólnienia mają szansę na wyleczenie w przypadku właściwego skojarzenia CTH z radykalnym leczeniem chirurgicznym przerzutów pod warunkiem uzyskania właściwej kontroli miejscowej nowotworu. W mięsakach wrzecionowatokomórkowych (głównie kostniakomięsak i chrzęstniakomięsak) przede wszystkim stosuje się leczenie chirurgiczne w celu miejscowego opanowania choroby. Mięsaki wrzecionowatokomórkowe zwykle są odporne na napromienianie. W przypadkach mięsaka kościopochodnego, konieczne jest dołączenie uzupełniającej CTH przed i po operacji (niezależnie od lokalizacji) [Siła dowodu: I, B], (schematy z doksorubicyną, cisplatyną, ifosfamidem i metotreksatem [Siła dowodu: I, A]) w celu poprawy przeżycia wolnego od przerzutów w płucach i przeżycia całkowitych, w leczeniu kolejnych linii stosuje się połączenie ifosfidu 	<p>dowodu: III, B] lub regorafenibem [Siła dowodu: II, B], a także 153Sm.</p> <ul style="list-style-type: none"> W ograniczonych przypadkach należy rozważyć RTH, w tym RTH protonowe i wiązkami jonów węgla (szczególnie w przypadku nieoperacyjnych guzów pierwotnych). <p><u>Schemat postępowania u chorych na mięsaka Ewinga:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zarówno w przypadku zlokalizowanego, jak i przerzutowego mięsaka Ewinga stosuje się kolejno: neoadjuwantową CHT, zabieg chirurgiczny lub RTH, adjuwantową CHT a w kolejnym kroku zastosowanie BuMel (busulfan i melphalan) w restrykcyjnie wybranych przypadkach chorych z niewystarczającą odpowiedzią na indukcyjną CHT i/lub objętością guza >200 ml [Siła dowodu: I, B]. schematy CHT w przypadku nawrotów nie są znormalizowane i obejmują środki alkilujące (cyklofosfamid i ifosfamid w dużych dawkach) w skojarzeniu z inhibitorami topoizomerazy (etopozyd i topotekan), irynotekan z temozolomidem [Siła dowodu: III, B] lub gemcytabinę i docetaksel lub ifosfamid w dużych dawkach lub karboplatyna z etopozydem. <p><u>Chrzęstniakomięsak (CS³⁰):</u></p>	<p>zaleca stosowanie dasatinibu lub pazopanibu (w przypadku chrzęstniakomięsaka mezynchmalnego zaleca się postępowanie takie jak w mięsaku Ewinga [Siła dowodu: 2B];</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku zróżnicowanego kostniakomięsaka zaleca się postępowanie takie jak w kostniakomięsaku [Siła dowodu: 2B], natomiast w poszczególnych przypadkach zaleca się stosowanie iwosidenibu (dla chorych z mutacją IDH1); w przypadku chrzęstniakomięsków w stadiach I-III NCCN podkreśla brak schematu chemioterapii stosowanego w standardowym postępowaniu, natomiast w poszczególnych przypadkach zaleca się stosowanie iwosidenibu (dla chorych z mutacją IDH1). <p>Przerzutowy mięsak Ewinga: Terapia I linii (pierwotna/ neoadjuwantowa/ adjuwantowa terapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> zalecane schematy leczenia : VDC/IE (winkrystyna, doksorubicyna i cyklofosfamid na przemian z ifosfamidem i etopozydem [Siła dowodu: 1], operacja oszczędzająca powinna być rozważona u chorych z początkowo nieoperacyjną chorobą, którzy odpowiadają na leczenie); pozostałe rekomendowane schematy leczenia: VAI (winkrystyna,

³⁰ łac. *chondrosarcoma*

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p>z etopozydem lub gemcytabina z docetakselem [Siła dowodu: II, A].</p> <ul style="list-style-type: none"> Ze względu na chemiowrażliwość mięsaków drobnokomórkowych leczenie rozpoczyna się od CTH niezależnie od klinicznego stopnia zaawansowania (do aktywnych leków zalicza się: cyklofosfamid, ifosfamid, doksorubicynę, daktynomycynę, etopozyd i winkrystynę) [Siła dowodu: I, A]. Dawki i schemat poszczególnych programów wielolekowych zależą od przyjętych lokalnie protokołów postępowania i pojawiającej się w trakcie leczenia toksyczności. Leczenie nawrotów mięsaka kościopochodnego powinno polegać na kojarzeniu CTH z wycięciem przerzutów (metastazektomia). W przypadku przerzutów w płucach uzasadnione jest wycinanie mnogich przerzutów oraz wielokrotne torakotomie [Siła dowodu: III, B]. U chorych na mięsaki drobnokomórkowe z pierwotnym uogólnieniem stosuje się chemioterapię opartą na schematach identycznych do tych we wczesnym stadium (ifosfamid lub cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd i winkrystyna). Napromienianie całej objętości płucnej, można rozważyć u chorych z przerzutami w płucach, którzy uzyskują całkowitą odpowiedź po CTH [Siła dowodu: III, B], w przypadku częściowej 	<ul style="list-style-type: none"> schemat leczenia opiera się na klasyfikacji histologicznej oraz molekularnej, a następnie leczeniu dostosowanym do podtypu³¹; mezynchmalny CS jest uważany za podatny na leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe [Siła dowodu: IV, C]. W wielu publikacjach zaleca się stosowanie schematu leczenia jak w przypadku mięsaka Ewinga; odróżnicowany chrzęstniakomięsak jest często traktowany jako mięsak kości w zaawansowanym stopniu, leczony terapiami ogólnoustrojowymi i lokalnymi, które należy dostosować do wieku chorego [Siła dowodu: V, C]; doksorubicyna i ifosfamid mogą okazać się skuteczne w CS, szczególnie w zmianach o zaawansowanym stadium, gemcytabina w połączeniu z docetakselem również wykazuje skuteczność. <p><u>Guz olbrzymiokomórkowy kości (GCT³²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> denosumab jest standardem leczenia w nieoperacyjnym lub przerzutowym GCT [Siła dowodu: III, A], jednak jego użycie jest dyskutowane i powinno być przeprowadzane w wyspecjalizowanych ośrodkach, najlepiej w ramach badania klinicznego. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że zastosowane go bezpośrednio przedoperacyjne i przed łyżeczkowaniem może prowadzić do rozległego 	<p>doksorubicyna i ifosfamid), VIDE (winkrystyna, ifosfamid, doksorubicyna i etopozyd [Siła dowodu: 1]).</p> <p><u>Terapia pierwotna, zalecane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> VDC/IE, VDC (winkrystyna, doksorubicyna i cyklofosfamid), VAI, VIDE. <p><u>W leczeniu II linii NCCN zaleca stosowanie następujących schematów leczenia (operacja oszczędzająca powinna być rozważona u chorych z początkowo nieoperacyjną chorobą, którzy odpowiadają na leczenie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Cyklofosfamid i topotekan, irynotekan + temozolomid ± winkrystyna; innym rekomendowanym schematem jest docetaksel i gemcytabina lub kabozantynib; w szczególnych przypadkach rozważyć można stosowanie: ifosfamidu, karboplatyny lub etopozydu. <p>GCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> denosumab, w niektórych przypadkach - interferon alfa-2b <p>Struniak³⁶:</p> <ul style="list-style-type: none"> imatynib, dasatynib, sunitynib a także w niektórych przypadkach - imatynib z cisplatyną lub sirolimusem, erlotynib,

³¹ W zależności od podtypu chrzęstniakomięsaka można zastosować: leczenie chirurgiczne, neoadjuwantową oraz adjuwantową CHT lub RTH

³² ang. *gigant cell tumor of bone*

³⁶ Brak zalecanego schematu postępowania,

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p>odpowiedzi wskazana jest resekcja przetrwałych zmian.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U młodzieży i dzieci z mięsakiem Ewinga z zaawansowanym procesem (grupa wysokiego ryzyka) można rozważyć przeprowadzenie wysokodawkowanej CTH z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach protokołów badawczych (poprawa wyników leczenia u chorych z czynnikami ryzyka). U dzieci w leczeniu II linii (progresja choroby, wznowa) zastosowanie mają topotekan i irynotekan. 	<p>kostnienia, co utrudnia określenie zasięgu zmiany nowotworowej [Siła dowodu: V, C];</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć zastosowanie RTH (wyłącznie gdy zabieg chirurgiczny niesie ryzyko wystąpienia poważnych powikłań, a denosumab jest nieskuteczny lub przeciwwskazany) [Siła dowodu: IV, D]. <p><u>Struniak:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gdy to możliwe resekcja R0³³ <i>en bloc</i> jest standardem leczenia [Siła dowodu: IV, B], w przeciwnym razie jako alternatywę powinno się rozważyć definitywną metodę RTH [Siła dowodu: V, C]; • imatynib lub sorafenib mogą być korzystne (dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedź na leczenie niewymiarowych guzów) w struniaku w stadium zaawansowanym. <p><u>Wysokozaawansowane mięsaki wrzeciona/pleomorficzne kości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • strategie podobne jak w przypadku OS; • RTH można rozważyć w przypadku nieoperacyjnych zmian. 	<p>lapatynib w mięsakach EGFR-pozytywnych, sorafenib.</p> <p>Kostniakomięsak: <u>Terapia I linii (pierwotna/ neoadjuwantowa/ adjuwantowa terapia), preferowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna i doksorubicyna [Siła dowodu: 1], MAP (wysokie dawki metotreksatu, cisplatyny i doksorubicyny [Siła dowodu: 1]); • inne rekomendowane schematy leczenia: doksorubicyna, cisplatyna, ifosfoamd z wysokimi dawkami metotreksatu. <p><u>Terapia II linii (preferowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ifosfamid (wysokie dawki) ± etopozyd; • regorafenib [Siła dowodu: 1]; • sorafenib; • inne zalecane: kabozantynib, cyklofosfamid i topotekan, docetaksel i gemcycytanina, gemcycytanina, sorafenib i ewerolimus [Siła dowodu: 2B]; • użyteczne w niektórych przypadkach: cyklofosfamid i etopozyd, ifosfamid, karboplatyna i etopozyd, wysokie dawki metotreksatu, wysokie dawki metotreksatu, etopozyd i ifosfamid; • 153Sm-EDTMP w chorobie nawrotowej lub opornej na leczenie terapią II linii.

³³ nowotwór usunięty w zakresie zdrowych tkanek makroskopowo i mikroskopowo (ujemny margines chirurgiczny)

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
Nowotwór piersi (nie wydzielający)	<p>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV) (rak piersi ER i/lub PgR–dodatni, HER2–ujemny):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w I linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2–raka piersi można zastosować tamoksyfen [Siła dowodu: I, B], fulwestrant w wysokiej dawce [Siła dowodu: I, B], IA [Siła dowodu: I, B] lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6; • u chorych z progresją w trakcie leczenia tamoksyfenem lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w II linii można zastosować fulwestrant w wysokiej dawce [Siła dowodu: I, B] lub IA [Siła dowodu: II, B]; • u chorych z progresją w trakcie leczenia IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym można zastosować tamoksyfen [Siła dowodu: III, C], skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 [Siła dowodu: I, B] lub eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo–treoninowej mTOR – ewerolimusem [Siła dowodu: I, B]; • w kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen lub fulwestrant [Siła dowodu: II, B]; • w wybranych przypadkach można zastosować octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny [Siła dowodu: III, C]. 	<p>Chorzy z zaawansowanym nowotworem piersi (ABC): Terapia ogólnoustrojowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór leczenia powinien uwzględniać przynajmniej następujące czynniki: status HR i HER2, wcześniejsze terapie i ich toksyczność, DFI³⁹, obciążenie nowotworem (liczba i miejsce przerzutów), wiek biologiczny, PS⁴⁰, choroby współistniejące (w tym zaburzenia czynności narządów), menopauza (w przypadku ET), potrzeba szybkiej kontroli choroby/objawów, czynniki społeczno–ekonomiczne i psychologiczne, dostępne terapie i preferencje chorego [Siła dowodu: opinia eksperta, A, zgodność: 95%]; • kombinowaną CHT powinna być wdrażana u chorych z szybką progresją kliniczną, zagrażającymi życiu przerzutami do trzewi lub u chorych potrzebujących szybkiej kontroli objawów i/lub choroby [Siła dowodu: I, A, zgodność: 96%]; • u chorych z HER2–ujemnym zaawansowanym rakiem piersi, w przypadku braku przeciwwskazań medycznych lub obaw chorych, a także w przypadku chorych, dla których chemioterapia jest właściwym sposobem leczenia, chemioterapia pierwszej linii jest zazwyczaj oparta na taksanach i antracyklinach (zalecane w monoterapii), jeśli wcześniej stosowane leczenie neoadjuwantowe nie było 	<p>Chorzy z nowotworem piersi stadium IV lub w przebiegu choroby nawracającej w stadium przerzutowym powinni otrzymać chemioterapię: Zalecane są następujące opcje chemioterapii cytotoksycznej (przyjmowane w monoterapii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • taksany: paklitaksel; • antracykliny: doksorubicyna i pegylowana liposomalna doksorubicyna; • anty–metabolity: kapecytabina i gemcytabina; • inhibitory mikrotubul: erybulina oraz winorelbina; • środki oparte na platynie (dla chorych z potrójnie negatywnym nowotworem piersi i z mutacją BRCA 1/2). <p>Gemcytabina i winorelbina w monoterapii wykazują skuteczność nawet w przypadku chorych z nowotworem piersi w stadium przerzutowym, którzy przebyli wiele terapii leczniczych.</p> <p>Pozostałe rekomendowane opcje chemioterapii cytotoksycznej (przyjmowane w monoterapii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • taksany: docetaksel, paklitaksel związany z albuminą; • antracykliny: epirubicyna; • iksabepilion.

³⁹ ang. *Desises Free Interval* – czas przeżycia bez choroby

⁴⁰ ang. *performance status* – status sprawności

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień zaawansowania IV) (rak piersi HER2–dodatni):</p> <ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu [Siła dowodu: I, A]; w przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trantuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anti–HER2 w kolejnych liniach leczenia [Siła dowodu: II, B]; w II i kolejnych liniach leczenia najskuteczniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym – emtansyną (T–DM1) [Siła dowodu: I, A]; w dalszych liniach leczenia można rozważyć stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną [Siła dowodu: I, B] lub trastuzumabem [Siła dowodu: I, B]; z uwagi na ryzyko powikłań sercowo–naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami [Siła dowodu: II, B]. <p>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień zaawansowania IV) (rak piersi ER/PgR–ujemny lub ER/PgR–dodatni i oporny na hormonoterapię, HER2–ujemny):</p> <ul style="list-style-type: none"> u większości chorych otrzymujących CHT preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków [Siła dowodu: I, B]; zastosowanie wielolekowej CHT jest uzasadnione jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji [Siła dowodu: III, B]; 	<p>oparte na tych schematach. Dostępne są również inne opcje lecznicze, takie jak stosowanie kapecytabiny i winorelbiny – można je zastosować na przykład w przypadkach, w których priorytetem dla chorego jest uniknięcie łysienia [Siła dowodu: I, A, zgodność: 71%];</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych nie leczonych wcześniej taksanem i z opornym na antracykliny zaawansowanym nowotworem piersi lub z maksymalną skumulowaną dawką lub toksycznością antracyklin, u których rozważa się dalszą CHT, zastosować leczenie oparte na taksanie, najlepiej w monoterapii. Dostępne są również inne opcje lecznicze, takie jak stosowanie kapecytabiny i winorelbiny – można je zastosować na przykład w przypadkach, w których priorytetem dla chorego jest uniknięcie łysienia [Siła dowodu: I, A, zgodność: 59%]; u chorych leczonych uprzednio (leczenie uzupełniające i/lub z przerzutami) antracykliną i taksanem, nie wymagających kombinowanej CHT, kapecytabina w monoterapii, winorelbina lub eribulina są zalecanymi opcjami leczenia. W zależności od profilu toksyczności leku, wcześniejszej ekspozycji chorego, preferencji chorego i dostępności leku w danym kraju, należy rozważyć również stosowanie następujących leków: gemcytabiny, środków platynowych, taksan i antracyklin liposomalnych [Siła dowodu: I, A, zgodność: 77%]; stosowanie bewacyzumabu nie jest zalecane (należy go stosować wyłącznie w określonych przypadkach jako I linia leczenia), ze względu 	<p>Zalecane opcje chemioterapii kombinowanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> AC (doksorubicyna/cyklofosfamid); EC (epirubicyna/cyklofosfamid); CMF (cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl); docetaksel i kapecytabina; GT (gemcytabina i paklitaksel); gemcytabina/karboplatyna; karboplatyna z paklitaksem lub paklitaksem z albuminą; paklitaksel/bewacyzumab. <p>Leczenie chorych na inwazyjnego raka piersi nawracającego lub w stadium IV z ujemnym statusem HER2:</p> <p>Zalecane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> antracykliny (doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna); taksany (paklitaksel); antymetabolity (kapecytabina, gemcytabina); inhibitory mikrotubul (winorelbina,erybulina); platyna (karboplatyna, cisplatyna). <p>Pozostałe rekomendowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid, docetaksel, paklitaksel związany z albuminą, epirubicyna, iksabepilion, sakituzumab gowitekan–hzi (dla dorosłych chorych z przerzutowym TNBC, którzy otrzymali co najmniej dwie terapie ukierunkowane na leczenie przerzutów). <p>Schematy leczenia zalecane w szczególnych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> AC (doksorubicyna, cyklofosfamid),

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<ul style="list-style-type: none"> u chorych, które otrzymały antracykliny lub taksoidy w ramach uzupełniającej CHT, można rozważyć ich ponowne zastosowanie, jeżeli czas do nawrotu choroby przekracza 12 miesięcy i ustąpiły objawy polineuropatii (w przypadku stosowania taksoidów) lub nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa (w przypadku stosowania antracyklin) [Siła dowodu: II, B]; w kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną CHT niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny [Siła dowodu: II, B]. <p>Chorzy na trójmiejowego raka lub raka o podłożu mutacji BRCA1/2:</p> <ul style="list-style-type: none"> w I linii leczenia należy rozważyć zastosowanie pochodnych platyny [Siła dowodu: II, B]. <p>Zaawansowany rak piersi z cechą ER+/HER2+ (z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszzowych oraz bez masywnego/objawowego zajęcia narządów mięszzowych):</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorazowe leczenie systemowe: chemioterapia + trastuzumab + pertuzumab; leki hormonalne i ukierunkowane molekularnie stosowane w zaawansowanym 	<p>na niewielką skuteczność PFS⁴¹ i brak korzyści z jego stosowania w przypadku OS⁴² [Siła dowodu: I, C, zgodność: 42%⁴³];</p> <ul style="list-style-type: none"> Taksany mogą być ponownie zastosowane jako leczenie I linii w ramach leczenia adjuwantowego, szczególnie jeśli DFI wynosił co najmniej 1 rok [Siła dowodu: I, B, zgodność: 92%]; Antracykliny mogą być ponownie zastosowane jako opcja terapeutyczna w ABC w ramach leczenia adjuwantowego, jeśli nie istnieją przeciwwskazania do ich stosowania oraz jeśli maksymalna skumulowana dawka nie została osiągnięta, szczególnie jeśli DFI wynosił co najmniej 1 rok [Siła dowodu: I, B, zgodność: 93%]; W przypadku guzów, w których nie wymagana jest szybka odpowiedź na leczenie, schematami możliwymi do zastosowania są: cyklofosfamid stosowany doustnie w małej dawce i metotreksat, kapecytabina lub schematy oparte na winorelbynie stosowane doustnie. W celu oceny skuteczności potrzebne są wyniki pochodzące z badań randomizowanych [Siła dowodu: I, B, zgodność: 98%]. <p>Terapia endokrynologiczna (chorzy ER-dodatni⁴⁴/HER-ujemni):</p>	<ul style="list-style-type: none"> EC (epirubicyna, cyklofosfamid), CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl); docetaksel/kapecytabina; GT (paklitaksel, gemcytabina); gemcytabina/karboplatyna; paklitaksel + bewacyzumab; karboplatyna/paklitaksel związany z albuminą. <p>Leczenie chorych na inwazyjnego raka piersi nawracającego lub w stadium IV z dodatnim statusem HER2⁴⁸:</p> <p>Zalecane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pertuzumab + trastuzumab + docetaksel [Siła dowodu: 1]; pertuzumab + trastuzumab + paclitaksel. <p>Pozostałe rekomendowane schematy leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> tukatynib + trastuzumab + kapecytabina [Siła dowodu: 1] trastuzumab emtanzyna (T-DM1) [Siła dowodu: 1]; fam-trastuzumab derukstekan-nxki; paklitaksel/karboplatyna + trastuzumab; paklitaksel przyjmowany co tydzień/karboplatyna + trastuzumab;

⁴¹ PFS, ang. *progression-free survival* – czas wolny od progresji choroby

⁴² OS, ang. *overall survival* – przeżywalność całkowita

⁴³ Niezgodność wynosiła 53%

⁴⁴ ER, ang. estrogen receptor – receptor estrogenowy

⁴⁸ Możliwe jest stosowanie leków biopodobnych jako substytutów trastuzumabu (po wydaniu odpowiedniej decyzji przez FDA)

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p>hormonozależnym raku piersi: tamoksyfen, anastrozol (u chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z trastuzumabem), letrozol (u chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z lapatynibem), eksemestan (u chorych z opornością na niesteroidowy inhibitor aromatazy), gosorelina, fulwestrant, octan megastrolu, octan medroksyprogwsteronu, leczenie skojarzone, palbocyklib i letrozol, rybocyklib i letrozol, palbocyklib i fulwestrant, eksemestan.</p> <p>Zalecenia w specjalnych sytuacjach klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z przerzutami w kościach od momentu rozpoznania należy stosować leki modyfikujące metabolizm kostny (bisfosfoniany, denosumab) [Siła dowodu: I, A]; w przypadku mnogich przerzutów w mózgu można zastosować RTH całego mózgu lub leczenie objawowe [Siła dowodu: II, B]; paliatywne leczenie chirurgiczne należy rozważyć w celu łagodzenia objawów nowotworu, jeśli nie można tego osiągnąć innymi metodami [Siła dowodu: II, B]; w I linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2– raka piersi można zastosować tamoksyfen [Siła dowodu: I, B], fulwestrant w wysokiej dawce [Siła dowodu: I, B], IA [Siła dowodu: I, B], lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6³⁷; 	<ul style="list-style-type: none"> zalecana opcja terapeutyczna w przypadku chorych z obecnością pozytywnych receptorów hormonowo–receptorowych (ang. <i>HR-positive</i>), nawet w przypadku choroby narządów mięszowych (ang. <i>visceral disease</i>) (z wyjątkiem pojawienia się masywnego rozsiewu choroby nowotworowej (ang. <i>visceral crisis</i>) lub pojawienia się wątpliwości lub uzyskania dowodów na stwierdzenie oporności hormonalnej) [Siła dowodu: I, A zgodność: 93%]; preferowana ET⁴⁵ I linii zależy od rodzaju i czasu trwania adiuwantowej ET, a także czasu, jaki upłynął od jej końca. W ramach nie ESMO zaleca stosowanie następujących leków: AI, tamoksyfen lub fulwestrant, (dla kobiet w wieku przedmenopauzalnym i około menopauzalnym z OFS/OFA⁴⁶, mężczyźni (najlepiej z agonistą LHRH) i kobiet po menopauzie) [Siła dowodu: I, A, zgodność: 84%]. Tamoksyfen lub fulwestrant można również stosować w skojarzeniu z ewerolimusem [Siła dowodu: II, B, zgodność: 80%]; w późniejszych liniach terapii można również stosować leki nie stosowane uprzednio (w monoterapii) (NSAI, SAI, tamoksyfen, fulwestrant, octan megestrolu, estrogen w małej dawce). Opcją jest także abemacyklib 	<ul style="list-style-type: none"> trastuzumab + paklitaksel; trastuzumab + docetaksel; trastuzumab + winorelbina; trastuzumab + kapecytabina; lapatynib + kapecytabina; trastuzumab + lapatynib; neratynib + kapecytabina. U chorych z progresją choroby podczas leczenia trastuzumabem bez pertuzumabu należy rozpocząć leczenie oboma środkami w połączeniu z agentem cytotoksycznym (winorelbina lub taksan). Nie zaleca się łączenia chemioterapii (antracykliny) z kombinacją trastuzumabu oraz pertuzumabu. <p>Chorzy z nowotworem piersi stadium IV lub w przebiegu choroby nawracającej, u których wykryto (za pomocą FISH, NGS lub PCR) obecność fuzji genu NTRK (chorzy bez znanej nabytej mutacji odporności), dla których brak satysfakcjonujących, alternatywnych opcji terapeutycznych lub u których wystąpiła progresja choroby po przebytych leczeniu, powinni otrzymać larotrektytib lub entrektytib [Siła dowodu: 2A].</p>

³⁷ Inhibitor kinazy 4/6 zależnej od cyklin

⁴⁵ Terapia endokrynologiczna

⁴⁶ ang. *ovarian function ablation* – ablacja funkcji jajników; ang. *ovarian function suppression* – tłumienie czynności jajników

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<ul style="list-style-type: none"> u mężczyzn chorych na raka piersi z ekspresją ER w I linii leczenia należy stosować tamoksyfen [Siła dowodu: III, A], w przypadku przeciwwskazań do stosowania tamoksyfenu lub z progresją po leczeniu tamoksyfenem – IA w skojarzeniu z analogiem GnRH³⁸ lub orchidektomią [Siła dowodu: III, C]. 	<p>stosowany w monoterapii [Siła dowodu: II, B, zgodność: 98%];</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie należy stosować <u>jednoczesnego leczenia endokrynologicznego oraz chemioterapii w warunkach innych, niż w ramach badań klinicznych (dotychczasowe dane nie wskazują na korzyści w zakresie przeżycia)</u> [Siła dowodu: II/D, zgodność 100%]; Opcją terapeutyczną jest stosowanie leczenia endokrynologicznego po chemioterapii (leczenie endokrynologiczne jako terapia podtrzymująca) (jednak nie zostało to odpowiednio ocenione w randomizowanych badaniach klinicznych) [Siła dowodu: III/B, zgodność 88%]; <p>Chorzy z potrójnie negatywnym rakiem piersi (TNBC) związanego z obecnością mutacji genu BRCA lub chorzy bez odpowiedzi na leczenie hormonalne, będący uprzednio leczeni antracyklinami w skojarzeniu lub bez skojarzenia z taksanem (w leczeniu adiuwantowym lub w leczeniu przerzutów):</p> <ul style="list-style-type: none"> zaleca się wdrożenie leczenia opartego na platynie (jeśli nie była wcześniej stosowana lub jeśli nie są dostępne badania kliniczne) [Siła dowodu: I, A, zgodność: 86%]; PARPi⁴⁷ (olaparyb lub talazaparyb) są również opcją leczenia u chorych z zaawansowanym rakiem trójjemnym związanym z genem BRCA [Siła dowodu: I, A, 	

³⁸ Analog gonadoliberyny

⁴⁷ Inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
		<p>zgodność: 78%] lub zaawansowanym rakiem piersi podtypu luminal, wcześniej leczonych antracykliną z/bez taksanu (w leczeniu adjuwantowym i/lub z przerzutowym, ze względu na korzystny PFS, poprawę jakości życia i korzystny profil toksyczności) [Siła dowodu: opinia eksperta/B, zgodność: 78%].</p> <p>Leczenie zaawansowanego raka piersi potrójnie ujemnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych na potrójnie ujemnego zaawansowanego raka piersi (niezależnie od statusu BRCA):, leczonych uprzednio atracyklinami (z lub bez taksanów) w ramach terapii adjuwantowej, karboplatyna jest ważną opcją terapeutyczną (wykazała porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż docetaksel) [Siła dowodu: I/A, zgodność: 91%]; • Dla chorych na potrójnie ujemnego zaawansowanego raka piersi (niezwiązanego z BRCA) nie istnieje rekomendacja zalecająca stosowanie jakiegokolwiek schematu leczenia chemioterapeutycznego, z wyjątkiem platyny. W związku z tym, wszystkie zalecenia dotycząc chemioterapii chorych z guzami HER2-ujemnymi, dotyczą również chorych z potrójnie ujemnym zaawansowanym nowotworem piersi [Siła dowodu: I/A, zgodność: 98%]; • Nie należy stosować antagonistów AR, takich jak: bikalutamid i enzalutamid, ze względu na ograniczone dane wskazujące na ich skuteczność [Siła dowodu: II/D, zgodność: 85%]; • Dla chorych z PD-L1-dodatnim, potrójnie ujemnym zaawansowanym rakiem piersi opcją terapeutyczną leczenia I linii jest 	

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
		<p>atezolizumab + nab-paklitaksel (zarówno <i>de novo</i> lub w przypadkach, w których upłynęło co najmniej 12 miesięcy od neoadiuwantowej chemioterapii [Siła dowodu: I/B, zgodność: 95%].</p> <p>Leczenie I linii oraz kolejnych zaawansowanego raka piersi HER2+:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych na zaawansowanego raka piersi HER2+ wcześniej leczonych terapią adiuwantową (DFI >12 miesięcy) lub nieleczonych trastuzumabem zaleca się stosowanie CHT w połączeniu z trastuzumabem. [Siła dowodu: I, A, zgodność: 95%]; • u chorych wcześniej nieleczonych terapią anti-HER2, standardowym schematem postępowania jest zastosowanie CHT połączonej z przyjmowaniem trastuzumabu i pertuzumabu [Siła dowodu: I, A, zgodność: 86%]; • dla chorych wcześniej leczonych neoadjuwantową terapią anti-HER2, schemat CHT/trastuzumab i pertuzumab stanowi opcje leczenia I linii [Siła dowodu: I, A, zgodność 76%]; • po terapii I linii opartej na trastuzumabie zalecane jest stosowanie T-DM1 w drugiej i kolejnej linii leczenia. Zapewnia wyższą skuteczność w porównaniu z innymi terapiami opartymi na HER2 w II linii (lapatynib-kapecytabina). T-DM1 powinien być stosowany u chorych, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie stosowania trastuzumabu [Siła dowodu: I, A, zgodność: 88%]; 	

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
		<ul style="list-style-type: none"> w kolejnych liniach leczenia trastuzumab może być podawany z m.in. winorelbina (jeśli nie była podawana w I linii leczenia), taksanami (jeśli nie były podawane w I linii leczenia), kapecytabina, eribulinem, antracyklinami liposomowymi, platyną, gemcytabina lub metronomicznym CM. Decyzja powinna być zindywidualizowana i uwzględniać różne profile toksyczności, wcześniejsze narażenie, preferencje chorych i dostępność w poszczególnych krajach [Siła dowodu: II, A, zgodność: 91%]. 	
Nowotwór dróg żółciowych	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli w czasie laparotomii stwierdzono zmianę nieresekcyjną, należy wykonać zespolenie żółciowo-jelitowe (jeżeli jest to możliwe) w przypadku gdy jest to niemożliwe wskazany jest przezskórny, przezwątrobowy drenaż dróg żółciowych. Na podstawie prospektywnego badania III fazy⁴⁹ w wytycznych PTOK opisano następujący schemat dawkowania gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną lub w monoterapii (gemcytabina 1000 mg/m² i.v. dzień 1. i 8., cisplatyna 25 mg/m² i.v. dzień 1. i 8., podawane co 21 dni). Na podstawie wyników tego badania CTH zawierającą GCB i cisplatynę powinno się uznać za standard postępowania u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej. 	<p>Schemat postępowania w przypadku lokalnie zaawansowanego oraz przerzutowego nowotworu dróg żółciowych: Systemowa CHT (operacja oszczędzająca powinna być rozważona u chorych z początkowo nieoperacyjną chorobą, którzy odpowiadają na leczenie):</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia skojarzona stosowana w <u>leczeniu I linii</u>⁵⁰; gemcytabina stosowana w monoterapii w <u>leczeniu I linii</u>; chemioterapia stosowana w <u>leczeniu II linii</u> (brak standardu postępowania, zalecany jest udział chorego w badaniach klinicznych), czasami stosuje się terapię opartą na fluoropirymidynie (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi 	<p>Przerzutowy nowotwór woreczka żółciowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> drenaż dróg żółciowych (u chorych z żółtaczką przed chemioterapią); <p>Terapia skojarzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> gemcytabina/cisplatyna [Siła dowodu: 1]; Inne oparte na gemcytabinie lub fluoropirymidynie opcje chemioterapii; udział w badaniach klinicznych; BSC. <p>Terapia celowana obejmująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> larotrekty nib i entrekty nib (w przypadku guzów z obecnością fuzją genów NTRK);

⁴⁹ przeprowadzone w grupie 410 chorych z nieoperacyjnym rakiem pęcherzyka żółciowego, rakiem dróg żółciowych lub rakiem brodawki Vatera, porównujące skuteczność trwającego 24 tygodnie (8 cykli) leczenia GCB w skojarzeniu z cisplatyną lub w monoterapii

⁵⁰ Cisplatyna i gemcytabina [Siła dowodu: I, A], inne kombinacje na bazie gemcytabiny [Siła dowodu: II, B]

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<ul style="list-style-type: none"> U chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny można rozważyć stosowanie monoterapii GCB lub skojarzenia GCB i FU. Rola innych cytostatyków, w tym oksaliplatyny, nie została dostatecznie zdefiniowana. 	<p>[Siła dowodu: III, C] oraz terapię celowaną (brak standardu postępowania).</p> <p><u>Terapia loko-regionalna (operacja oszczędzająca powinna być rozważona u chorych z początkowo nieoperacyjną chorobą, którzy odpowiadają na leczenie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RTH oraz 90Y-radioembolizacja (iCCA⁵¹). Najlepsza możliwa terapia podtrzymująca. <p>Nowotwór woreczka żółciowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> zalecana dawka radioterapii wynosi 45 Gy we frakcjach 1,8 lub 2 Gy z jednoczesnym 5-fluorouracylem (5-FU) lub kapecytabiną [Siła dowodu: IV, C]. U chorych, u których istnieją obawy związane z czynnością nerek, oksaliplatyna może zastąpić cisplatynę [Siła dowodu: II, B], natomiast u chorych z prezentacją typu 2., można rozważyć monoterapię gemcytabiną [Siła dowodu: I, B]. 	<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab (w przypadku guzów z obecnością biomarkerów MSI-H/dMMR).
Glejak	<p>Leczenie glejaków w III i IV stopniu złośliwości wg WHO⁵²</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowite usunięcie nowotworów o III lub IV stopniu złośliwości jest praktycznie niemożliwe, gdyż glejaki te naciekają mózg poza obszarem uwidacznianym w badaniach obrazowych. <p><u>Radioterapia⁵³:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku chorych na glejaki o wysokiej złośliwości plan leczenia powinien zostać przygotowany przez multidyscyplinarny zespół składający się z neurochirurga, onkologa medycznego i radiacyjnego, neuropatologa oraz neuroradiologa. <u>W standardowym postępowaniu</u> chorym podawane są kortykosteroidy (zazwyczaj deksametazon), w celu zmniejszenia 	<p><u>Leczenie adjuwantowe u chorych (wiek <70 lat) na glejaki z dobrym ogólnym stanem sprawności oraz metylacją promotora genu MGMT⁶³ oraz z metylacją promotora genu MGMT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozważenie udziału w badaniach klinicznych (wybrani chorzy) lub

⁵¹ ang. *Intrahepatic cholangiocarcinoma* – wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych

⁵² Do grupy tej zalicza się glejaka anaplastycznego (G III) i skąpodrzewiaka anaplastycznego (G III) oraz glejaka wielopostaciowego (G IV)

⁵³ Wybór strategii postępowania i stopnia radykalności leczenia zależy od rokowania

⁶³ MGMT, ang. *O6-methylguanine-DNA methyltransferase* – metylotransferaza-O6-metyloguaniny

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>standardem</u> w złośliwych glejakach mózgu jest pooperacyjna RTH (ze względu na wybitnie naciekający charakter wzrostu); • techniki RTH⁵⁴: klasyczna teleradioterapia frakcjonowana RTH 3D, RTH przyspieszona⁵⁵ Stosuje się temozolomid w dawce 75 mg/m² dziennie, a po jej zakończeniu dawka wynosi 200 mg/m² przez 5 dni (6 cykli co 28 dni); • w celu zwiększenia skuteczności radioterapii możliwe jest miejscowe podwyższenie dawki za pomocą SRCH⁵⁶ lub brachyterapii⁵⁷ (nie wykazano jednoznacznego wpływu na wydłużenie czasu przeżycia po wyższych dawkach promieniowania); • wartościową strategią postępowania w glejaku wielopostaciowym jest zastosowanie jednoczesnej RCTH⁵⁸ z następową CTH uzupełniającą; 	<p>obrzęków związanych z nowotworem i łagodzenia objawów klinicznych (zalecane jest jednak zmniejszanie dawki lub przerwanie stosowania kortykosteroidami, ze względu na toksyczność wynikającą z długotrwałego przyjmowania sterydów).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy wdrożyć leczenie przeciwpadaczkowe u chorych u których występują drgawki; nie należy stosować go profilaktycznie w okresie okołoperacyjnym [Siła dowodu: III, C]. Leki przeciwpadaczkowe pierwszej generacji (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i ich pochodne) są silnym induktorem metabolizmu wątrobowego i mogą zakłócać stosowanie innych leków, w tym powszechnie stosowanych leków chemioterapeutycznych (ale nie z temozolomidem). ESMO zaleca więc stosowanie lamotryginy, 	<ul style="list-style-type: none"> • standardowa RTH mózgu + równolegle z temozolomidem⁶⁴ oraz adjuwantowym temozolomidem + terapia zmiennym polem elektrycznym⁶⁵ [Siła dowodu:1] lub • standardowa RTH mózgu+ równolegle z temozolomidem oraz adjuwantowym temozolomidem [Siła dowodu:1] lub • temozolomid lub • hipofrakcjonowana radioterapia mózgu⁶⁶. <p><u>Leczenie adjuwantowe u chorych (wiek >70 lat) na glejaki z dobrym stanem ogólnym sprawności bez metylacji promotora genu MGMT oraz o nieznanym stanie metylacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozważenie udziału w badaniach klinicznych (wybrani chorzy) lub • standardowa RTH mózgu + równolegle z temozolomidem⁶⁷ oraz adjuwantowym

⁵⁴ Obszar napromieniania obejmuje: CTV → kontrastujący się guz z obrzękiem (obszar hiperintensywny w obrazach T2–zależnych w MR sprzed zabiegu operacyjnego) z marginesem 2 cm; PTV → CTV z marginesem 0,5–1,0 cm

⁵⁵ Chorzy o szczególnie złym rokowaniu – grupa prognostyczna 6 i indywidualnie kwalifikowani chorzy na wielopostaciowego glejaka po biopsji ze spodziewanym czasem przeżycia poniżej 6 miesięcy

⁵⁶ SRCH, ang. stereotactic radiosurgery – stereotaktyczna radiochirurgia

⁵⁷ Do najczęściej stosowanych radioizotopów należą 192Ir i 125I. W przypadku zmian torbielowatych możliwe jest zastosowanie izotopów w formie koloidalnej (32P, 198Au, 90Y)

⁵⁸ Chemioradioterapia pozwala wydłużyć czas przeżycia – zwłaszcza chorych z metylacją promotora genu odpowiedzialnego za syntezę enzymu naprawczego MGMT (ang. *O6-methyl-guanine-DNA-methyltransferase*)

⁶⁴ Kliniczne korzyści ze stosowania temozolomidu prawdopodobnie będą niższe u chorych z guzami bez metylowanego promotora genu MGMT

⁶⁵ Tylko u chorych z guzami nadnamiotowymi

⁶⁶ Tylko w przypadku niemetylowanego promotora genu MGMT lub o nieznanym stanie metylacji

⁶⁷ Kliniczne korzyści ze stosowania temozolomidu prawdopodobnie będą niższe u chorych z guzami bez metylowanego promotora genu MGMT

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<ul style="list-style-type: none"> powtórna RTH można rozważyć u chorych niekwalifikujących się do resekcji (choroba nawrotowa). Preferowaną formą leczenia są SRF, SRCH lub brachyterapia śródtkankowa. Technikę leczenia i dawki ustala się indywidualnie. <p>Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku złośliwych skąpodrzewiaków istnieją szersze wskazania do CTH (stosowanie przed, po lub zamiast RTH), jednak nie ustalono optymalnej sekwencji. W grupie chorych, u których stwierdzono kombinowaną utratę heterozygotyczności chromosomów 1p i 19q, wykazano wysoką skuteczność CTH według schematu PCV⁵⁹; u wybranych chorych na złośliwe glejaki (III i IV stopień złośliwości wg WHO⁶⁰) <u>po wyczerpaniu innych możliwości leczenia</u> istnieją wskazania do paliatywnej CTH w przypadku progresji nowotworu. Wybór leków stosowanych w ramach paliatywnego postępowania zależy od klinicznej charakterystyki chorych oraz przebytego leczenia (temozolomid – chorzy, którzy nie otrzymywali CRTH). <p>Leczenie ukierunkowane molekularnie⁶¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> bewacyzumab wykazuje aktywność w nawrotowych glejakach złośliwych po 	<p>lewetyracetamu, pregabaliny lub kwasu walproinowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Leczeniem I linii</u> glejaków o wysokiej złośliwości jest przeprowadzenie maksymalnej resekcji guza [Siła dowodu: II, C]. <p>Leczenie pierwotnego glejaka w IV stopniu złośliwości według klasyfikacji WHO z metylacją genu MGMT</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia temozolomidem (TMZ) w skojarzeniu z radioterapią, następnie adiuwantowa TMZ (schemat TMZ / RTH → TMZ, [Siła dowodu: I, A]). <p>Leczenie pierwotnego glejaka w IV stopniu złośliwości według klasyfikacji WHO bez metylacji genu MGMT</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia temozolomidem (TMZ) w skojarzeniu z radioterapią, następnie adiuwantowa TMZ (schemat TMZ / RTH → TMZ <u>pozostaje standardem postępowania</u> dla większości chorych na glejaki o wysokiej złośliwości, z powodu braku alternatywnych opcji leczenia [Siła dowodu: II, B]); alternatywne schematy postępowania zgodne z protokołami trwających badań klinicznych. 	<p>temozolomidem + terapia zmiennym polem elektrycznym⁶⁸ [Siła dowodu:1] lub standardowa RTH mózgu+ równolegle z temozolomidem oraz adjuwantowym temozolomidem lub</p> <ul style="list-style-type: none"> hipofrakcjonowana RTH mózgu + równolegle z adjuwantowym temozolomidem lub hipofrakcjonowana radioterapia mózgu. <p>Leczenie adjuwantowe chorych (wiek >70 lat) na glejaki o złym stanie ogólnym sprawności:</p> <ul style="list-style-type: none"> hipofrakcjonowana RTH mózgu jako monoterapia lub temozolomid lub leczenie paliatywne/BSC. Larotrekty nib i entrekty nib – opcje leczenia tumoragnostycznego w przypadku przerzutowych nowotworów z fuzją genów NTRK do mózgu. <p>Terapia systemowa w przypadku glejaka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>leczenie adjuwantowe lub równoległe: RTH z TMZ</u> stosowanym jednocześnie z RTH w terapii adjuwantowej ± TTF⁶⁹ (preferowane), RTH z TMZ stosowanym jednocześnie z RTH w terapii

⁵⁹ Schemat PCV wykorzystywany w leczeniu skąpodrzewiaków zawiera lomustynę (110 mg/m² p.o. w dniu 1.), prokarbazynę (60 mg/m² p.o. w dniach 8.–21.) i winkrystynę (1,4 mg/m² – maksymalnie 2 mg – w dniach 8. i 29.; cykle powtarzane co 6–8 tygodni

⁶⁰ Ocena na podstawie stanu sprawności, wydolności ważnych układów i przewidywanego przeżycia

⁶¹ W pierwotnych nowotworach ośrodkowego układu nerwowego

⁶⁸ Tylko u chorych z guzami nadnamiotowymi

⁶⁹ TTF, ang. *time to treatment failure* – czas do niepowodzenia leczenia

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p>wcześniejszej CTH z zastosowaniem temozolomidu (ze względu na brak wpływu na czas przeżycia całkowitego pozostaje eksperymentalną metodą leczenia);</p> <ul style="list-style-type: none"> inne leki również o działaniu ukierunkowanym molekularnie są jedynie przedmiotem badań. 	<p><u>Leczenie wtórnego glejaka w IV stopniu złośliwości według klasyfikacji WHO z mutacją IDH (MGMT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia temozolomidem (TMZ) w skojarzeniu z radioterapią, następnie adiuwantowa TMZ (schemat TMZ / RTH → TMZ). <p><u>Leczenie skąpodrzewiaka w III stopniu złośliwości według klasyfikacji WHO z kodelacją 1p/19q (IDH)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RTH, a następnie chemioterapia PCV lub TMZ; chemioterapia PCV lub TMZ [Siła dowodu: II, B]. <p><u>Leczenie skąpodrzewiaka w III stopniu złośliwości według klasyfikacji WHO bez kodelacji 1p/19q (IDH)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RTH; chemioterapia PCV lub TMZ [Siła dowodu: II, B]. <p><u>Opcje leczenia ogólnosystemowego⁶² chorych z glejakami postępującymi lub nawracającymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>opcje w ramach interwencji chirurgicznej:</u> re-resekcja guza [Siła dowodu: IV, C], przeprowadzenie re-resekcji guza i implantacja chemioterapii impregnowanej polimerami karmustyny (ang. <i>implantation of carmustine-impregnated polymers</i>) [Siła dowodu: II, B]; 	<p>adiuwantowej (w przypadku chorych ≤70 r.ż. i z KPS <60, zalecane w poszczególnych przypadkach), monoterapia TMZ (w przypadku guzów z metylacją promotora genu MGMT, u chorych z KPS <60 lub u chorych > 70 r.ż. i KPS ≥60, zalecane tylko w szczególnych przypadkach), RTH z lomustyną stosowaną jednocześnie z RTH w terapii adiuwantowej (w przypadku guzów z metylacją promotora genu MGMT, u chorych ≤70 r.ż. z KPS ≥60, zalecane tylko w szczególnych przypadkach) [Siła dowodu: 2B];</p> <p><u>W przypadku nawrotów glejaka⁷⁰:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> bewacyzumab, temozolomid, lomustyna lub karmustyna, PCV, regorafenib (opcje preferowane); bewacyzumab +CTH⁷¹ (karmustyna lub lomustyna + bewacyzumab, TMZ + bewacyzumab) (inne opcje rekomendowane); <u>w przypadku niepowodzenia opcji preferowanych oraz innych rekomendowanych:</u> etopozyd [Siła dowodu: 2B], schematy oparte na platynie (zawierają cisplatinę lub karboplatinę) [Siła dowodu: 3].

⁶² ESMO podkreśla brak jednoznacznych wyników badań klinicznych, porównań na odpowiednich populacjach chorych, przeprowadzonych prób potwierdzających skuteczność opcji leczenia nowotworu postępującego lub nawracającego

⁷⁰ Silnie zalecane rozważenie udziału w badaniach klinicznych przed wdrożeniem terapii w przypadku nawrotów

⁷¹ Połączenie może być rozważane w przypadku niepowodzenia monoterapii bewacyzumabem

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
		<ul style="list-style-type: none"> • w ramach radioterapii: ponowne naświetlanie [Siła dowodu: IV, C]; • w ramach ogólnoustrojowej terapii (u chorych nie przyjmujących uprzednio leczenia cytotoksycznego): TMZ [Siła dowodu: III, B]; • w ramach ogólnoustrojowej terapii (u chorych przyjmujących uprzednio leczenie cytotoksyczne): PCV, TMZ, bewacyzumab ± irinotekan [Siła dowodu: III, C], pochodne nitrozomocznika (np. lomustyna), udział w badaniach klinicznych. 	<p>Terapia systemowa – glejaki anaplastyczne: <u>Leczenie adjuwantowe w przypadku skompodrzewiaka anaplastycznego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opcje preferowane: RTH z adjuwantowym/nieadjuwantowym PCV⁷² [Siła dowodu: 1]; • RTH z równoległym i adjuwantowym TMZ, RTH z adjuwantowym TMZ (inne opcje rekomendowane). <p><u>Leczenie adjuwantowe w przypadku glejaka anaplastycznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TMZ (u chorych z guzami z metylacją promotora genu MGMT) (inne opcje rekomendowane)[Siła dowodu: 2B]. <p><u>Leczenie nawrotów choroby</u>⁷³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMZ, lomustyna lub karmustyna, PCV, bewacyzumab (opcje preferowane); • bewacyzumab +CTH (karmustyna lub lomustyna + bewacyzumab, TMZ + bewacyzumab) (inne opcje rekomendowane); • w przypadku niepowodzenia opcji preferowanych oraz innych rekomendowanych: etopozyd [Siła dowodu: 2B], schematy oparte na platynie (zawierają cispaltynę lub karboplatynę) [Siła dowodu: 3].

⁷² Rekomenduje się podawanie PCV po RTH

⁷³ NCCN zaleca udział chorego w badaniach klinicznych przed wdrożeniem chemioterapii w leczeniu nawrotów choroby

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
Gwiaździak	<p><u>Gwiaździak włosowatokomórkowy (w I stopniu złośliwości według klasyfikacji WHO):</u> <u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> należy dążyć do możliwie największego zakresu usunięcia guza przy jednoczesnym zachowaniu funkcji neurologicznych. <p><u>Radioterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u dorosłych można rozważyć RTH po niedoszczętnym wycięciu w okolicy skrzyżowania nerwów wzrokowych oraz w przypadkach nieoperacyjnych, po stwierdzeniu progresji w badaniach obrazowych i/lub klinicznie; zaleca się stosowanie techniki RTH 3D⁷⁴ lub SRF⁷⁵. <p><u>Gwiaździak o wzroście rozlanym⁷⁶ (w II stopniu złośliwości według klasyfikacji WHO):</u> <u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadkach trudno dostępnych zmian i/lub z wysokim ryzykiem operacyjnym przy 	<p><u>Leczenie anaplastycznego gwiaździaka w III stopniu złośliwości według klasyfikacji WHO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> radioterapia (standardem postępowania jest stosowanie adiuwantowej radioterapii do 60 Gy po przeprowadzonej operacji); chemioterapia PCV (prokarbazyna, lomustyna (CCNU), winkrystyna) lub TMZ [Siła dowodu: II, B]. <p><u>Opcje leczenia ogólnosystemowego⁸⁴ chorych z gwiaździakiem postępującym lub nawracającym:</u></p> <p><u>Opcje w ramach interwencji chirurgicznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> re-resekcja guza [Siła dowodu: IV, C], przeprowadzenie re-resekcji guza i implantacja chemioterapii impregnowanej polimerami karmustyny (ang. <i>implantation of carmustine-impregnated polymers</i>) [Siła dowodu: II, B]. <p><u>W ramach radioterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ponowne naświetlanie [Siła dowodu: IV, C]. <p><u>W ramach ogólnoustrojowej terapii:</u></p>	<p><u>Leczenie chorych na gwiaździaki włosowatokomórkowe i gwiaździaki zlokalizowane zazwyczaj w okolicy nadnamiotowej (ang. <i>infiltrative supratentorial astrocytoma</i>), terapia adiuwantowa:</u> <u>Zalecany schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RTH + PCV w terapii adiuwantowej [Siła dowodu: 1]; RTH z jednoczesnym stosowaniem temozolomidu w terapii adiuwantowej; RTH + temozolomid w terapii adiuwantowej. <p><u>Pozostałe rekomendowane schematy leczenia⁸⁵:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> temozolomid; PCV. <p><u>Schematy leczenia zalecane do stosowania wyłącznie w szczególnych przypadkach:</u></p>

⁷⁴ Obszar napromieniania obejmuje: CTV (ang. *clinical target volume* – kliniczna objętość tarczowa) – kontrastujący się guz resztkowy (GTV, ang. *gross tumour volume*) z marginesem 0,5 cm lub PTV (ang. *planning target volume* – objętość planowana napromieniania) – CTV z marginesem 0,5 cm (w przypadku zmian dobrze odgraniczonych i kontrastujących się CTV równy GTV).

⁷⁵ Reotaktyczna radioterapia frakcjonowana. W każdym przypadku jest wymagane określanie dawki w obrębie skrzyżowania nerwów wzrokowych, pnia mózgu, gałek ocznych, soczewek oraz rdzenia kręgowego i przedłużonego. W przypadkach dobrze odgraniczonych guzów resztkowych o średnicy poniżej 3 cm możliwe jest zastosowanie SRF

⁷⁶ Wytyczne przedstawiono dla chorych na gwiaździaki o wzroście rozlanym (typ włókienkowy, gemistocytarny i protoplazmatyczny), skąpodrzewiaki oraz glejaki mieszane

⁸⁴ ESMO podkreśla brak jednoznacznych wyników badań klinicznych, porównań na odpowiednich populacjach chorych, przeprowadzonych prób potwierdzających skuteczność opcji leczenia nowotworu postępującego lub nawracającego

⁸⁵ W rzadkich przypadkach rozważyć można stosowanie chemioterapii bez radioterapii

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p>niejednoznacznym wyniku badania MR z DWI/ADC⁷⁷, PWI⁷⁸, 1HMRS⁷⁹ wskazana jest biopsja stereotaktyczna.</p> <p><u>Radioterapia⁸⁰:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zgodnie z aktualnymi rekomendacjami o leczeniu uzupełniającym powinno decydować przypisanie chorego do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka progresji; w przypadku postępujących, niekontrolowanych objawów choroby wskazana jest pooperacyjna RTH; paliatywna RTH⁸¹ z zastosowaniem wyższych dawek frakcyjnych w glejakiach naciekających może mieć zastosowanie w wyjątkowych sytuacjach (np. szczególnie złe rokowanie z powodu chorób współistniejących). Zły stan neurologiczny nie może być jedynym wystarczającym powodem stosowania RTH hipofrakcjonowanej⁸². 	<ul style="list-style-type: none"> TMZ [Siła dowodu: III, B] (u chorych nie przyjmujących uprzednio leczenia cytotoksycznego). <p><u>W ramach ogólnoustrojowej terapii (u chorych przyjmujących uprzednio leczenie cytotoksyczne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PCV; TMZ; bewacyzumab ± irinotekan [Siła dowodu: III, C]; pochodne nitrozomocznika (np. Iomustyna); udział w badaniach klinicznych. 	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych z gwiaździakiem pilocytarnym, żółtakogwiaździakiem wielopostaciowym lub zwojakoglejakiem (łac. <i>ganglioglioma</i>) z mutacją BRAF V600E: inhibitory BRAF/MEK (dabrafenib/trametynib lub wemurafenib/kobimetynib); inhibitory mTOR (np. ewerolimus) u chorych z gwiaździakiem podwyżściółkowym olbrzymiokomórkowym (SEGA). <p><u>Leczenie chorych na gwiaździaki włosowatokomórkowe i gwiaździaki w stadium nawracającym lub progresywnym, zlokalizowane zazwyczaj w okolicy nadnamiotowej (ang. <i>infiltrative supratentorial astrocytoma</i>)⁸⁶:</u></p> <p><u>Pozostałe rekomendowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RTH + PCV w terapii adiuwantowej;

⁷⁷ DWI, ang. *diffusion-weighted imaging* – obrazowanie zależne od dyfuzji; ADC, ang. *apparent diffusion coefficient* – współczynnik dyfuzji

⁷⁸ PWI, ang. *perfusion weighted imaging* – obrazowanie perfuzji

⁷⁹ 1H MRS, ang. *1H magnetic resonance spectroscopy* – spektroskopia protonowa MR

⁸⁰ Obszar napromieniania obejmuje: CTV → GTV (obszar hiperintensywny lub o podwyższonej intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych – guz + obrzęk) w przedoperacyjnych obrazach MR + 1,5 cm (w przypadkach, gdy opisano nacieczenie struktur, którego nie wykazano w obrazie radiologicznym, należy włączyć je do obszaru GTV i dodać margines 1,5 cm); PTV → CTV + 0,5 cm.

⁸¹ W RTH paliatywnej najczęściej stosuje się 5 lub 10 frakcji po, odpowiednio, 4 lub 3 Gy na frakcję

⁸² Zaleca się schematy 20 frakcji po 2,5 Gy lub 10 frakcji po 3 Gy. Sposób planowania i wybór obszaru napromieniania należą do decyzji lekarza prowadzącego, w zależności od sytuacji klinicznej

⁸⁶ Brak zalecanych schematów postępowania oraz schematów zalecanych wyłącznie w szczególnych przypadkach. NCCN podkreślił, że nie istnieje żaden standard leczenia dla choroby w stadium nawracającym.

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p><u>Chemioterapia⁸³:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CTH można rozważyć w przypadku skąpodrzewiaków, zwłaszcza u chorych z utratą heterozygotyczności 1p/19q w ramach radykalnego leczenia; u chorych powyżej 40. roku życia lub młodszych, z obecnymi czynnikami ryzyka progresji (głównie po subtotalnej resekcji guza lub biopsji) można rozważyć zastosowanie pooperacyjnej radiochemioterapii z użyciem schematu PCV. Indywidualne wskazania dotyczą wybranych chorych z postępującą progresją guza po wyczerpaniu możliwości leczenia miejscowego. Zalecany jest schemat PCV lub monoterapia (lomustyna lub karmustyna). 		<ul style="list-style-type: none"> RTH + temozolomid w terapii adiuwantowej; RTH z jednoczesnym stosowaniem temozolomidu w terapii adiuwantowej; temozolomid (u chorych nie leczonych temozolomidem); lomustyna lub karmustyna; PCV; schematy oparte na platynie (obejmują cisplatynę lub karboplatynę).
Nowotwór trzustki	<ul style="list-style-type: none"> W miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym raku trzustki dopuszcza się stosowanie CTH samodzielnie lub w skojarzeniu (jednoczesnym lub sekwencyjnym) z napromienianiem. Poza leczeniem przeciwnowotworowym ważne jest postępowanie objawowe. <u>Nie ma ustalonego standardu postępowania</u>, a zalecenia opierają się na często sprzecznych wynikach badań i ekstrapolacji obserwacji z leczenia innych nowotworów. 	<p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego nowotworu trzustki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych po resekcji raka trzustki o dobrym stanie sprawności pierwszą opcją terapeutyczną w ramach leczenia adiuwantowego powinien być schemat mFOLFIRINOX, ze względu na wskaźniki dotyczące przeżycia i profil toksyczności [Siła dowodu: I, A]; w przypadku chorych o gorszym stanie sprawności (ECOG=2, wiek: >70 lat, obecność przeciwwskazań do któregośkolwiek z leków 	<p><u>Choroba przerzutowa (wytyczne przedstawione na podstawie dokumentu dotyczącego gruczolaka trzustki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>jeśli występuje żółtaczką</u>: umieszczenie samorozprężającego się stentu metalowego; badanie linii zarodkowej (ang. <i>germline</i>) (jeśli wcześniej nie zostało wykonane);

⁸³ Do grupy leków przenikających we względnie wysokim stopniu przez barierę krew–mózg należą pochodne nitrozomocznika (karmustyna, lomustyna, nimustyna), prokarbazyna i temozolomid. W monoterapii jest zalecane stosowanie lomustyny w dawce 100–130 mg/m² p.o. (co 6 tygodni), karmustyny w dawce 200–240 mg/m² i.v. jednorazowo lub 80 mg/m² i.v. przez 3 kolejne dni (co 6 tygodni) lub temozolomidu w dawce 200 mg/m² p.o. przez 5 kolejnych dni (co 4 tygodnie)

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p><u>Leczenie raka trzustki w stadium zaawansowania miejscowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • możliwości leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki obejmują: paliatywną CHT, indukcyjną CHT z następową CRTH⁸⁷, indukcyjną CRTH lub leczenie wyłącznie objawowe (w zależności od stanu sprawności, obecności objawów oraz potencjalnej resekcyjności guza po skutecznym leczeniu przedoperacyjnym). • Leczenie indukcyjne (CRTH lub CTH z następową CRTH) może zwiększyć szansę na wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego u chorych z guzami o granicznej resekcyjności, jednak szansa na przeprowadzenie doszczętniej resekcji oraz wydłużenie przeżycia jest niewielka. Stosowanie leczenia indukcyjnego u chorych z guzami potencjalnie resekcyjnymi, poza badaniami klinicznymi nie jest zalecane. • Złagodzenie objawów choroby i poprawę jakości życia można uzyskać dzięki zastosowaniu endoskopowego protezowania zwężeń dwunastnicy lub przewodu żółciowego 	<p>wchodzących w skład schematu FOLFIRINOX) opcją terapeutyczną są gemcytabina / kapecytabina [Siła dowodu: I, B];</p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabinę w monoterapii należy stosować wyłącznie u słabych chorych (ang. <i>frail patients</i>); • skuteczność stosowania chemioterapii nie została jednoznacznie potwierdzona w badaniach naukowych, uważa się ją za bardziej skuteczną w porównaniu do BSC, dalszych dowodów naukowych wymaga połączenie CTH z radioterapią, gemcytabiną, kapecytabiną; • po uzyskaniu odpowiednich dowodów naukowych należy rozważyć leczenie w schemacie gemcytabina/erlotynib • kontynuowane przyjmowaniem gemcytabiny lub chemioterapii przez kolejne 2 miesiące albo należy rozważyć zastosowanie schematu FOLFIRINOX (kwas folinowy (leukoworyna)/5-FU/irynotekan/oksaliplatyna); • zalecane jest stosowanie następującego leczenia chemioradioterapeutycznego w postaci stosowania kapecytabiny i radioterapii [Siła dowodu: IV, C]. <p><u>Leczenie nowotworów w stadium zaawansowanym lub z przerzutami:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena profilu genetycznego pobranej tkanki nowotworowej (jeśli wcześniej nie została wykonana)⁹¹; • test pod kątem biomarkerów MSI i/lub MMR na tkance nowotworowej. <p><u>Leczenie I linii dla chorych na nowotwór trzustki w stadium przerzutowym będących w dobrym stanie sprawności</u>⁹²:</p> <p><u>Zalecane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX lub modyfikowany FOLFIRINOX + późniejsza chemioterapia (stan sprawności oceniony na 0-1 wg skali ECOG); • gemcytabina + pakitaksel związany z albuminą + późniejsza chemioterapia. <p><u>W przypadku chorych z mutacją BRCA 1/2 lub PALB2 zaleca się stosowanie schematów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX lub modyfikowany FOLFIRINOX + późniejsza chemioterapia (stan sprawności oceniony na 0-1 wg skali ECOG); • gemcytabina + cisplatyna + późniejsza chemioterapia;

⁸⁷ Skojarzona chemio–radioterapia

⁹¹ Rekomendowane u chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem, którzy są kandydatami do terapii przeciwnowotworowej w celu identyfikacji rzadkich mutacji. Należy rozważyć testy pod kątem: fuzji genów AKL, KRG1, NTRK, ROS1, mutacji BRAF, BRCA 1/2, HER2, KRAS, PALB2 oraz dMMR

⁹² Stan sprawności oceniony na 0-1 wg skali ECOG (u chorych z prawidłowo wykonanym drenażem dróg żółciowych i prawidłowo pobierających składniki odżywcze) lub stan sprawności oceniony na 0-2 wg skali ECOG (u chorych, u których rozważa się leczenie gemcytabiną w połączeniu z paklitaksem złączonym z albuminą

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p>(u niektórych chorych niekwalifikujących się do operacji).</p> <p>Leczenie paliatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHT– podstawowa metoda paliatywnego leczenia raka trzustki (do niedawna monoterapia GCB⁸⁸); • gdy stężenie bilirubiny przekracza 1,5 x GGN⁸⁹ pomimo protezowania dróg żółciowych, możliwą opcją leczenia jest CHT z użyciem fluoropirymidyny z oksaliplatyną (np. FOLFOX); • u chorych w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej (PS0 lub 1) można rozważyć stosowanie CHT wielolekowej schematem FOLFIRINOX; • inny schemat wielolekowy to skojarzenie GCB z nab-paklitakselem (zastosowanie takiego skojarzenia wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji i czas całkowitego przeżycia wobec monoterapii GCB). Terapia dwulekowa wiąże się z istotnie większą częstością neutropenii, polineuropatii i zespołu zmęczenia. • Należy jednak podkreślić, że wartość CTH wielolekowej (zamiast CRTH w leczeniu 	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych ze stanem sprawności 3/4 w skali ECOG⁹⁰, ze znacznymi powikłaniami i bardzo krótką oczekiwaną długością życia można rozważyć jedynie leczenie objawowe. Chemioterapia gemcytabiną nie może być brana pod uwagę u takich chorych; • u nielicznych chorych z dużym obciążeniem nowotworem (stan sprawności w skali ECOG równy 2) można rozważać podanie gemcytabiny i nab-paklitakselu [Siła dowodu: II, B]; • u chorych ze stanem sprawności 2 w skali ECOG i/lub poziomem bilirubiny wyższym niż 1,5 x GGN można rozważyć zastosowanie monoterapii gemcytabiną [Siła dowodu: I, A]; • gdy stan sprawności w skali ECOG wynosi 0 lub 1, a poziom bilirubiny jest poniżej 1,5 x GGN należy wziąć pod uwagę dwa rodzaje chemioterapii skojarzonej – schemat FOLFIRINOX lub połączenie gemcytabiny i nab-paklitakselu [Siła dowodu: I, A]. 	<p><u>Inne rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina + erlotynib; • gemcytabina; • gemcytabina + kapecytabina; • gemcytabina podawana w zmiennej dawce + docetaksel +kapecytabina (schemat GTX); • fluoropirymidyna + oksaliplatyna (np. 5-FU+leukoworyna+oksaliplatyna lub CapeOX). <p><u>Terapia II linii dla chorych na nawracający nowotwór trzustki miejscowo zaawansowany lub w stadium z przerzutami będących w dobrym stanie sprawności po uprzednim przyjmowaniu terapii opartej na gemcytabinie⁹³:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU + leukoworyna + liposomalny irynotekan⁹⁴ [Siła dowodu: 1 dla choroby przerzutowej]; • 5-FU + leukoworyna irynotekan (FOLFIRI);

⁸⁸ gemcytabina

⁸⁹ Górna granica normy

⁹⁰ skala sprawności według Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej

⁹³ Brak zalecanych schematów postępowania, schematy przedstawione poniżej zostały zakwalifikowane do kategorii pozostałych rekomendowanych schematów

⁹⁴ FOLFIRINOX i modyfikowany FOLFIRINOX podawany może być chorem ze poziomem sprawności określonym jako 0-1 wg skali ECOG, gemcytabina/paklitaksel związany z albuminą podawany może być chorem ze poziomem sprawności określonym jako 0-2 wg skali ECOG, 5-FU/leukoworin/liposomalny irynotekan podawane mogą być chorem ze poziomem sprawności określonym jako 0-2 wg skali ECOG

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p>wstępnym guzów granicznie resekcyjnych) nie została oceniona.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Chemioterapia II linii nie może być uznana za standard</u>, nie udowodniono, że takie postępowanie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia. Jednak u wybranych chorych leczonych wcześniej GCB (bardzo dobry lub dobry stan sprawności, odpowiedź i brak toksyczności leczenia pierwszej linii) można rozważyć zastosowanie skojarzenia FU z oksaliplatyną. U chorych leczonych schematem FOLFIRINOX można podjąć próbę CTH GCB. • Część chorych może odnieść korzyść z zastosowania paliatywnej RTH. • W każdym przypadku należy prowadzić bardzo staranne leczenie objawowe. 		<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX lub modyfikowany FOLFIRINOX (stan sprawności oceniony na 0-1 wg skali ECOG); • oksalipiatyna + 5-FU + leukoworyna; • FOLFOX; • kapecytabina + oksaliplatyna; • kapecytabina; • 5-FU we wlewie ciągłym. <p><u>Terapia II linii dla chorych na nawracający nowotwór trzustki miejscowo zaawansowanym lub w stadium z przerzutami będących w dobrym stanie sprawności po uprzednim przyjmowaniu terapii opartej na fluoropirymidynie⁹⁵:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina; • gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą (stan sprawności oceniony na 0-1 wg skali ECOG); • gemcytabina + cisplatyna (tylko w przypadku rozpoznanej mutacji BRCA 1/2 lub PALB2); • gemcytabina + erlotynib; • 5-FU + leukoworin + liposomalny irynotekan (jeśli wcześniej nie podawano irynotekanu) (stan sprawności oceniony na 0-1 wg skali ECOG). <p><u>NCCN zaleca również stosowanie następujących schematów leczenia wyłącznie w szczególnych przypadkach:</u></p>

⁹⁵ Brak zalecanych schematów postępowania, schematy przedstawione poniżej zostały zakwalifikowane do kategorii pozostałych rekomendowanych schematów

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
			<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (u chorych, u których stwierdzono obecność biomarkerów MSI-H lub dMMR); • larotrektytib i entrektytib (u chorych z fuzją genów NTRK); • chemoradiacja (tylko w przypadkach, w których chemioterapia nie była podawana wcześniej; należy ją stosować u chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem, u których stwierdzono progresję choroby w głównej części guza lub u chorych z nawracającą chorobą, którym chemioterapia jest podawana w skojarzeniu z terapią ogólnoustrojową). <p><u>Terapia I linii dla chorych na nowotwór trzustki w stadium przerzutowym będących w złym stanie sprawności (zalecany schemat postępowania):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina; • kapecytabina; • 5-FU we wlewie ciągłym. <p><u>NCCN rekomenduje stosowanie następujących schematów leczenia wyłącznie w szczególnych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (u chorych, u których stwierdzono obecność biomarkerów MSI-H lub dMMR); • larotrektytib i entrektytib (u chorych z fuzją genów NTRK). <p><u>Terapia II linii dla chorych na nawracający nowotwór trzustki miejscowo zaawansowany lub w stadium z przerzutami będących w złym stanie sprawności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina; • kapecytabina [Siła dowodu: 2B];

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
			<ul style="list-style-type: none"> wlew ciągły 5-FU [Siła dowodu: 2B]. <p>NCCN rekomenduje stosowanie następujących schematów leczenia wyłącznie w szczególnych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab (u chorych, u których stwierdzono obecność biomarkerów MSI-H lub dMMR); larotrekty nib i entrekty nib (u chorych z obecnością fuzji genów NTRK).
Nowotwór tarczycy	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z wytycznymi PTOK, u chorych z rozpoznaniem raka tarczycy należy dążyć do wykonywania zabiegu wycięcia całego gruczołu tarczowego. Wdrożenie leczenia 131I jest możliwe po zapewnieniu dostatecznej stymulacji komórek nowotworowych przez endogenną lub egzogenną TSH. <u>Leczeniem z wyboru</u> jest zastosowanie rekombinowanej tyreotropiny alfa, która umożliwia prowadzenie leczenia uzupełniającego bez przerywania terapii L-tyroksyną. W przypadku przerwy w przyjmowaniu tyroksyny terapia jest rozwiązaniem drugiego wyboru, stosowanym tylko w przypadku braku możliwości zastosowania stymulacji alfa-tyreotropiną. Leczenie przeprowadza się po 4-6-tygodniowej przerwie w stosowaniu tyroksyny (w czasie pierwszych 2-4 tygodni podaje się trójiodotyroninę w dawkach utrzymujących 	<p>Terapia jodem radioaktywnym (RAI):</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z odległymi przerzutami powinni otrzymać RAI w dawce 100-200 mCi (3,7-7,4 GBq) 131I po stymulacji TSH [Siła dowodu: IV, A]; między terapiami należy podawać supresyjne dawki lewotyroksyny w celu utrzymania poziomu TSH w surowicy na poziomie <0,1 IU/ml (chyba że istnieją szczególne przeciwwskazania) [III, B]. <p>Schemat leczenia dla chorych na bezobjawowe DTC⁹⁶ w stadium zaawansowanym lub z przerzutami, opornych na terapię jodem radioaktywnym (RAI):</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku stabilnego przebiegu choroby należy objąć chorego obserwacją [Siła dowodu: IV, B], po 3 miesiącach wykonać przekrojowe badanie obrazowe, jeśli po 6 miesiącach choroba dalej będzie miała stabilny przebieg to należy powtórzyć badanie obrazowe po 6 miesiącach, dodatkowo okresowo należy określić poziom przeciwciał Tg i TgAb w 	<p>U chorych na anaplastyczne nowotwory tarczycy z przerzutami NCCN zaleca stosowanie następujących leków w ramach leczenia ogólnoustrojowego:</p> <p><u>Zalecane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem (u chorych z mutacją genu BRAF V600E) lub larotrekty nib (u chorych z obecnością fuzji genu NTRK) 100 mg podawany doustnie dwa razy dziennie; <p><u>Pozostałe rekomendowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> entrekty nib (u chorych z obecnością fuzji genu NTRK); palitaksel w skojarzeniu z karboplatiną; docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną; palitaksel lub doksorubicyna. W szczególnych przypadkach można zastosować terapię lenwatynibem.

⁹⁶ DTC, *differentiated thyroid cancers* – zróżnicowane nowotwory tarczycy

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
	<p>eutyreozę, w ciągu ostatnich 2 tygodni chory nie otrzymuje żadnego hormonu tarczycy).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>W przypadku leczenia przerzutów 131I stosuje się rutynowo po przerwie w stosowaniu L-tyroksyny.</u> Leczenie przerzutów z użyciem tyreotropiny alfa może się odbywać w ramach prób klinicznych. • Paliatywną RTH stosuje się w raku tarczycy według zasad stosowanych w innych nowotworach. • Chorzy z rozсіяną i postępującą chorobą powinni być włączani do kontrolowanych badań klinicznych – zastosowanie leków celowanych molekularnie (w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych) może przynieść nowe możliwości leczenia raka tarczycy. 	<p>surowicy, opcjonalnie można rozważyć wykonanie FDG-PET-CT;</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku postępującej choroby (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) u chorych z jedną zmianą nowotworową należy wdrożyć leczenie lokoregionalne [Siła dowodu: IV, B]; • w przypadku postępującej choroby (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) u chorych z licznymi zmianami nowotworowymi należy wdrożyć ogólnoustrojowe leczenie lenwatynibem [Siła dowodu: I, A] lub sorafenibem [Siła dowodu: I, A]. <p><u>Schemat leczenia dla chorych na objawowe DTC w stadium zaawansowanym lub z przerzutami, opornych na terapię jodem radioaktywnym (RAI):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych z jedną zmianą nowotworową należy wdrożyć leczenie lokoregionalne [Siła dowodu: IV, B]; • w przypadku chorych z licznymi zmianami nowotworowymi należy wdrożyć leczenie lokoregionalne w celu złagodzenia objawów [Siła dowodu: IV, B] oraz ogólnoustrojowe leczenie lenwatynibem [Siła dowodu: I, A] lub sorafenibem [Siła dowodu: I, A]. 	<ul style="list-style-type: none"> • NCCN zaleca rozważenie wdrożenia leczenia małowcząsteczkowymi inhibitorami kinaz (ang. <i>small-molecule kinase inhibitors</i>) w przypadku postępującej i/lub objawowej choroby, przy braku dostępności badań klinicznych. <u>Wśród nich wymienione zostały:</u> wemurafenib lub dabrafenib (w przypadku obecności mutacji BRAF), larotrektytib (w przypadku obecności fuzji genu NTRK), aksytynib, everolimus, pazopanib, sunitynib, wandetanib i kabozantynib. • U chorych z mutacją BRAF V600E lub z obecnością fuzji genu NTRK należy rozważyć wdrożenie leczenia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem lub leczenia larotrektytibem. NCCN zaleca przeprowadzanie testów molekularnych w celu jak najlepszego doboru leczenia ogólnoustrojowego i określenia kwalifikowalności do badań klinicznych. • W przypadku raka brodawkowatego, raka pęcherzykowego oraz raka onkocytarnego <u>w stadium zaawansowanym i/lub z przerzutami</u> nie podatnego na RAI zaleca się stosowanie lenwatynibu (rekomendowany) lub sorafenibu⁹⁷. Stosowanie innych leków należy rozważyć u chorych z progresją choroby lub z chorobą objawową, gdy badania kliniczne lub inne leczenie

⁹⁷ Opcje leczenia poza proponowaną resekcją guza, prowadzeniem aktywnego okresu obserwacji i radioterapią

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
			<p>ogólnosystemowe nie jest dostępne lub odpowiednie dla chorego.</p> <p><u>W przypadku raka rdzeniastego z rozległymi przerzutami w stadium bezobjawowym NCCN zaleca następujący schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • prowadzenie aktywnego okresu obserwacji; • przeprowadzenie resekcji guza (jeśli jest możliwa) lub ablacji guza; • przyjmowanie wandetanibu (rekomendowany) [Siła dowodu: 1] lub kabozantynibu (rekomendowany) [Siła dowodu: 1] w przypadku wystąpienia progresji choroby stwierdzonej na podstawie kryteriów RECIST lub gdy resekcja guza nie jest możliwa. <p><u>W przypadku raka rdzeniastego z rozległymi przerzutami w stadium objawowym lub z progresją choroby NCCN zaleca następujący schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wdrożenie leczenia ogólnosystemowego lub włączenie chorego do badania klinicznego: zalecanymi schematami leczenia są wandetanib [Siła dowodu: 1], lub kabozantynib [Siła dowodu: 1], natomiast pozostałymi rekomendowanymi schematami leczenia są: stosowanie drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych lub stosowanie chemioterapii na bazie dakarbazyny; • astosowanie EBRT/IMRT w leczeniu miejscowych objawów; • rozważenie zastosowania dożylnych bifosfonianów lub denosumabu w leczeniu przerzutów do kości;

Rodzaj nowotworu	PTOK	ESMO	NCCN
			<ul style="list-style-type: none"> rozważenie paliatywnej resekcji lub ablacji guza lub innego leczenia miejscowego; BSC.

Wyjaśnienie siły dowodów i poziomów rekomendacji:

Wytyczne ESMO:

Siła dowodów:

I – dowody naukowe z co najmniej 1 dużego randomizowanego badania klinicznego dobrej jakości (niskie ryzyko błędów metodologicznych) lub z metaanaliz opartych na dobrze zaprojektowanych, homogenicznych randomizowanych badaniach klinicznych;

II – dowody naukowe z kilku randomizowanych badań klinicznych z niską próbą z ryzykiem występowania błędów metodologicznych (niska jakość badań) lub z metaanaliz opartych na takich badaniach ze stwierdzoną ich heterogenicznością;

III – dowody naukowe z prospektywnych badań kohortowych;

IV – dowody naukowe z retrospektywnych badań kohortowych lub badań z grupą kontrolną.

V – dowody naukowe z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii ekspertów

Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości wykazującymi korzyści istotne klinicznie – stanowczo rekomendowane;

B – rekomendacja oparta na dowodach o średniej lub wysokiej jakości wykazującymi ograniczone korzyści kliniczne – ogólnie rekomendowane;

C – rekomendacja oparta na dowodach niewystarczających do wykazania skuteczności lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem/wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.) – opcjonalnie rekomendowane;

D – rekomendacja oparta na dowodach umiarkowanej jakości wykazującymi brak skuteczności lub negatywne skutki – ogólnie nie rekomendowane;

E – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości wykazującymi brak skuteczności lub niekorzystny wynik leczenia – stanowczo nie rekomendowane.

Wytyczne PTOK

Jakość naukowych dowodów

I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)

III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno–kontrolnych

IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów

Kategorie rekomendacji

A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C – Wskazania określone indywidualnie

Wytyczne NCCN

Poziom dowodów

- 1 – rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji
 - 2A – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednoznacznego stanowiska NCCN
 - 2B – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie stanowiska NCCN
 - 3 – rekomendacja oparta na dowodach na jakimkolwiek poziomie wiarygodności, w przypadku którego zespół NCCN nie zgadza się, że interwencja jest właściwa do stosowania.
-

3.7.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

W ciągu ostatnich dwudziestu lat opracowano wiele metod leczenia nowotworów, mających na celu wydłużenie życia chorych szczególnie tych, u których stwierdza się zmiany przerzutowe. Przyczyniły się one do poprawy wskaźnika przeżywalności w niektórych z nich. Nadal jednak istnieją pewne typy nowotworów, obarczone złym rokowaniem, dla których mediana czasu przeżycia wynosi poniżej 12 miesięcy i dla których zastosowane terapie spowodowały jedynie niewielki wzrost przeżywalności. Dotyczy to szczególnie nowotworów w stadium przerzutowym oraz tych bez obecności zmian przerzutowych, w których ciągle istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza. Zalicza się do nich między innymi nowotwory: płuc, trzustki, wątroby i żołądka, niektóre agresywne rodzaje nowotworu piersi oraz czerniaka. Jednocześnie zauważa się szybki wzrost kosztów leczenia nowotworów. Wiąże się to z koniecznością podejmowania decyzji politycznych uwzględniających wzrost środków na finansowanie terapii o większej skuteczności i / lub mniejszej toksyczności, co w kontekście ograniczonych zasobów gospodarczych i ograniczeń budżetowych staje się istotnym wyzwaniem [Osterlund 2016].

Obszarem stanowiącym wysoką niezaspokojoną potrzebę medyczną są nowotwory, które stanowią zagrożenie dla życia chorych, a dla których niedostępna jest terapia charakteryzująca się korzystnym stosunkiem korzyści do ryzyka. Dodatkowo do grupy chorych, dla których niezwykle istotne jest wprowadzenie nowych skutecznych terapii zaliczają się także ci chorzy, u których jedyną szansą na wyleczenie jest wykonanie okaleczającego zabiegu chirurgicznego [EPAR 2019].

Obecnie obserwowany w nauce i technologii rozwój pozwala na diagnozowanie i leczenie nowotworów, niezależnie od ich histologii. Innowacyjne metody zastępują uniwersalne terapie przeciwnowotworowe leczeniem ukierunkowanym na podstawową przyczynę nowotworu (ang. *Precision Cancer Medicine*). Celem identyfikacji chorych z nowotworami przejawiającymi celowane czynniki onkogenne jest zapewnienie im interwencji terapeutycznej, która powinna przynieść większe korzyści kliniczne w oparciu o specyficzne cechy molekularne lub komórkowe guza [Yates 2018].

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].

Technologie sekwencjonowania genomowego pozwoliły na identyfikację genów będących celami terapeutycznymi, ułatwiając w ten sposób wybór leczenia wykraczający poza konwencjonalne metody histopatologiczne.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez ESMO nie ma jednolitego standardu postępowania diagnostycznego w zakresie oznaczania obecności fuzji genu NTRK. Jak wskazano w rozdziale 3.4., dostępnych jest wiele narzędzi molekularnych służących do wykrywania fuzji genu NTRK, wśród których istnieją testy refundowane w Polsce (np. NGS w Programie lekowym dotyczącym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca), dlatego też zastosowanie terapii celowanej w postaci larotrektytibu nie będzie ograniczone systemowo przez brak dostępu do odpowiednich narzędzi diagnostycznych a tym samym finansowanie tego leku ze środków publicznych pozwoli na dostęp do terapii chorym w szczególnie trudnej sytuacji klinicznej, u których wykorzystano dostępne w danym wskazaniu opcje terapeutyczne o udowodnionej skuteczności i których rokowanie jest niekorzystne.

Obecność fuzji genów NTRK występuje u chorych na liczne rodzaje nowotworów i może być wykryta przez wiele testów laboratoryjnych, jednak każda z tych metod obarczona jest ograniczeniami, które należy wziąć pod uwagę w celu właściwego ich zastosowania w diagnostyce lub badaniu [Gambella 2020].

Należy jednak podkreślić, że obecnie w UE nie istnieje terapia dedykowana chorym na nowotwory z obecnością fuzji genu NTRK. Jak dotąd nie zostały wydane żadne europejskie wytyczne czy referencje literaturowe zawierające rekomendacje dotyczące leczenia tej populacji chorych, którzy są leczeni w oparciu o standardowe procedury postępowania zależne od umiejscowienia guza [EPAR 2019]. Istotny jest również brak systemowego planu leczenia chorób rzadkich w Polsce, do których to chorób zaliczono guzy lite z fuzją genu NTRK.

Istotnym problemem w przeprowadzaniu badań klinicznych analizujących populację chorych z obecnością fuzji genu NTRK jest rzadkość występowania mutacji. Wiąże się to z trudnością w przeprowadzeniu randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność danej terapii celowanej z tradycyjną chemioterapią lub leczeniem immunosupresyjnym [Chen 2019, Farago 2017]. Z tego powodu dostępne badania przeprowadzane są często na tzw. próbach "koszykowych" [Jorgensen 2019]. Badania koszykowe stanowią innowacyjny model badawczy w onkologii. Polegają one na tym, iż do badania włączani są chorzy ze zdiagnozowanymi różnymi pod względem pochodzenia i umiejscowienia typami nowotworów, przy czym istotne jest, aby cechą wspólną tych nowotworów była np. obecność tej samej mutacji [Park 2019].

Uwzględniając fakt, iż to występowanie mutacji a nie rodzaj nowotworu ma znaczenie kliniczne, taka konstrukcja badań pozwala na zidentyfikowanie wystarczająco dużej grupy chorych w celu wiarygodnego wnioskowania statystycznego a tym samym wyciągnięcia wniosków pozwalających na odniesienie wyników do praktyki klinicznej.

4 Interwencja – larotrektytib

Charakterystyka larotrektytibu została przedstawiona w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Vitrakvi® [ChPL Vitrakvi®].

Produkt leczniczy Vitrakvi® został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego, jako leku odpowiadającego na niezaspokojoną potrzebę chorych. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Bayer AG.

Produkt leczniczy Vitrakvi® dostępny jest w dawce 25 mg i 100 mg w postaci kapsułek twardych oraz w dawce 20 ml w postaci roztworu doustnego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Vitrakvi®

Kod ATC⁹⁸	Kod ATC: L01XE53 (leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej).
Działanie leku	Larotrektytib jest kompetencyjnym dla adenozyjno-trifosforanu (ATP) i selektywnym inhibitorem kinazy receptora tropomiozyny (TRK), opracowanym w sposób uniemożliwiający wiązanie się z niedocelową kinazą. Celem działania larotrektytibu jest rodzina białek TRK, łącznie z TRKA, TRKB i TRKC, które są kodowane odpowiednio przez geny NTRK1, NTRK2 i NTRK3.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Vitrakvi® jest zarejestrowany w monoterapii u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK, ang. <i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase</i>), <ul style="list-style-type: none"> • są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby; • oraz nie mają zadowalających opcji leczenia.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vitrakvi® należy potwierdzić obecność fuzji genu NTRK w próbce guza zwalidowanym testem. <u>Dawkowanie</u> <i>Dorośli</i>

⁹⁸ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Zalecana dawka larotrekty nibu u dorosłych to 100 mg dwa razy na dobę, do wystąpienia progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży to 100 mg/m² larotrekty nibu dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę, do wystąpienia progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki chory nie powinien przyjmować dwóch dawek o tej samej porze w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Chorzy powinni przyjąć następną dawkę o następnej zaplanowanej porze. Jeśli chory zwymiotuje po przyjęciu dawki, nie powinien przyjmować dodatkowej dawki w celu uzupełnienia zwymiotowanej dawki.

Modyfikacja dawki

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 2 kontynuowanie dawkowania może być właściwe, ale zalecane jest ściśle monitorowanie, aby nie doszło do pogorszenia toksyczności. U chorych ze zwiększoną aktywnością ALAT i (lub) AspAT stopnia 2 należy wykonywać seryjnie badania laboratoryjne co 1-2 tygodnie po zaobserwowaniu toksyczności stopnia 2 do czasu jej ustąpienia w celu ustalenia, czy wymagane jest przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki.

W przypadku działań niepożądanych stopnia 3 lub 4:

- wstrzymać podawanie produktu leczniczego Vitrakvi® do czasu ustąpienia działania niepożądanego lub poprawy do wartości początkowej lub stopnia 1. Jeśli działanie niepożądane ustąpi w ciągu 4 tygodni, wznowić podawanie produktu leczniczego z jednoczesną modyfikacją dawki;
- przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Vitrakvi®, jeśli działanie niepożądane nie ustąpi w ciągu 4 tygodni.

Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Vitrakvi® w przypadku działań niepożądanych:

- dorośli oraz dzieci i młodzież o powierzchni ciała wynoszącej co najmniej 1,0 m²: pierwsza modyfikacja 75 mg dwa razy na dobę, druga modyfikacja - 50 mg dwa razy na dobę, trzecia modyfikacja - 100 mg raz na dobę;
- dzieci i młodzież o powierzchni ciała mniejszej niż 1,0 m²: pierwsza modyfikacja - 75 mg/m² dwa razy na dobę, druga modyfikacja - 50 mg/m² dwa razy na dobę, trzecia modyfikacja - 25 mg/m² dwa razy na dobę.

Podawanie produktu leczniczego Vitrakvi® należy przerwać na stałe u chorych, którzy nie tolerują produktu leczniczego po trzech modyfikacjach dawki.

Szczególne grupy chorych

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest zalecane u chorych w podeszłym wieku.

Chorzy z zaburzeniami czynności wątroby

Zmniejszyć dawkę początkową produktu leczniczego Vitrakvi® o 50% u chorych z umiarkowanymi (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) i ciężkimi (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. U chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Child-Pugh) dostosowanie dawki nie jest zalecane.

Chorzy z zaburzeniami czynności nerek

	<p>U chorych z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne.</p> <p><i>Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4</i></p> <p>Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Vitrakvi® o 50%. Po upływie 3 do 5 okresów półtrwania od przerwania stosowania inhibitora należy ponownie rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Vitrakvi® w dawce przyjmowanej przed rozpoczęciem stosowania inhibitora CYP3A4.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Vitrakvi® jest przeznaczony do podawania doustnego i jest dostępny w postaci kapsułki lub roztworu doustnego z równoważną dostępnością biologiczną po podaniu doustnym i można je stosować zamiennie.</p> <p>Kapsułkę należy połknąć w całości i popić dużą ilością wody. Ze względu na gorzki smak kapsułki nie należy otwierać, żuć ani rozgniatać.</p> <p>Roztwór doustny należy podawać z wykorzystaniem strzykawki doustnej 1 ml lub 5 ml lub dojelitowo przez sondę nosowo-żołądkową. W przypadku podania larotrekty nibu przez sondę nosowo-żołądkową nie należy mieszać produktu leczniczego Vitrakvi® z preparatami do żywienia. Zmieszanie mogłoby spowodować zablokowanie sondy</p> <p>W przypadku dawek poniżej 1 ml należy stosować strzykawkę doustną o pojemności 1 ml. Obliczoną objętość dawki należy zaokrąglić do najbliższego 0,1 ml.</p> <p>W przypadku dawek 1 ml i większych należy stosować strzykawkę doustną o pojemności 5 ml. Objętość dawki należy obliczyć z dokładnością do 0,2 ml.</p> <p>Roztwór doustny można podawać z posiłkiem lub bez posiłku, ale nie należy przyjmować go z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Program lekowy: Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie powinien rozpoczynać jedynie lekarz specjalista mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>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 larotrekty nibu w osoczu.</p> <p>Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Vitrakvi® z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A i P-gp (np. karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, ryfabuty ną, ryfampicyną lub zielem dziurawca zwyczajnego) może zmniejszać stężenie larotrekty nibu w osoczu.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania substratów CYP3A o wąskim zakresie terapeutycznym (np. alfentanylu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, fentanylu, pimozydu, chinidyny, syrolimusu lub takrolimusu). Jeśli jednoczesne stosowanie tych substratów CYP3A o wąskim zakresie terapeutycznym jest wymagane, może być konieczne zmniejszenie dawki substratów CYP3A ze względu na działania niepożądane.</p> <p>Jednoczesne podawanie larotrekty nibu z substratami CYP2B6 (np. bupropionem, efawirenzem) może zmniejszać ich ekspozycję.</p> <p>Nie można wykluczyć, że jednoczesne podawanie larotrekty nibu z substratami OATP1B1 (np. walsartanem, statynami) może zwiększyć ich ekspozycję.</p> <p>Jednoczesne podawanie larotrekty nibu z substratami CYP2C8, CYP2C9 lub CYP2C19 (np. repaglinid, warfaryna, tolbutamid lub omeprazol) może zmniejszyć ekspozycję na te leki.</p>

	<p>Obecnie nie wiadomo, czy larotrektytib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających układowo. Dlatego kobietom stosującym układowo działające hormonalne środki antykoncepcyjne zaleca się dodanie metody barierowej.</p> <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u></p> <p>Na podstawie mechanizmu działania nie można wykluczyć uszkodzenia płodu w przypadku podawania larotrektytibu kobiecie w okresie ciąży.</p> <p>Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Vitrakvi® i przez co najmniej miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Kobietom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne o działaniu ogólnoustrojowym należy zalecić dodanie metody barierowej.</p> <p>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.</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Brak danych dotyczących stosowania larotrektytibu u kobiet w okresie ciąży. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Vitrakvi® w okresie ciąży.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Podczas leczenia produktem Vitrakvi® i przez 3 dni po przyjęciu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią. Nie wiadomo, czy larotrektytib / metabolity przenikają do mleka ludzkiego. .</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>Brak danych klinicznych dotyczących wpływu larotrektytibu na płodność. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym nie zaobserwowano istotnego wpływu na płodność.</p> <p><u>Prowadzenie pojazdów</u></p> <p>Vitrakvi® ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorzy nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, dopóki nie będą całkowicie pewni, że terapia produktem leczniczym Vitrakvi® nie ma na nich niekorzystnego wpływu.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Oznaczono czarnym trójkątem – produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany pod kątem nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Do działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często ($\geq 1/10$) należą: anemia, zmniejszenie liczby neutrofilów (neutropenia) (ICD-10**: D70), zmniejszenie liczby leukocytów (leukopenia) (ICD-10: D72.8), zawroty głowy (ICD-10: R42), parestezje (ICD-10: R20.2), nudności i wymioty (ICD-10: R11), zaparcia (ICD-10: K59.0), ból mięśni (ICD-10: M79.1), osłabienie mięśni (ICD-10: M62.6), zmęczenie (ICD-10: R53), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*, zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała) (ICD-10: R63.5) .</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Vitrakvi® obecnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

*dla wymienionych działań niepożądanych nie odnaleziono adekwatnych kodów ICD10 [ICD-10]

**ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Vitrakvi® [ChPL Vitrakvi] oraz aktualnego Wykazu leków refundowanych

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania larotrektyribu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Vitrakvi® (larotrektyrib)⁹⁹ w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (*agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii*) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie odnalezionych rekomendacji.

⁹⁹ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

Lek	Organizacja	Rok wydania
Larotrektytib	CADTH	2019 i 2021
	HAS	2020 i 2021
	NICE	2020
	G-BA	2020

W wyniku przeszukiwania odnaleziono łącznie 6 dokumentów wydanych przez NICE, CADTH, HAS i G-BA oraz informację na stronie AWMSG dla leku Vitrakvi® (larotrektytib).

Dokument wydany przez NICE zawiera pozytywną (warunkową) rekomendację odnośnie finansowania LAR u dzieci i dorosłych z guzami litymi, które wykazują fuzję genu kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), w przypadku, gdy spełnione są następujące warunki:

- choroba jest miejscowo zaawansowana lub występują przerzuty lub operacja mogłaby być przyczyną poważnych problemów zdrowotnych oraz
- brak jest zadowalających opcji terapeutycznych.

Na stronie AWMSG odnaleziono informację, zgodnie z którą wniosek dla larotrektytibu (produkt leczniczy Vitrakvi®) stosowany w leczeniu dorosłych dzieci z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), został wykluczony z oceny z powodu wydania rekomendacji przez NICE [AWMSG 2019].

W lipcu 2020 r. oraz we wrześniu 2021 r. francuska agencja HAS opublikowała pozytywne rekomendacje odnośnie finansowania leku Vitrakvi® (larotrektytib) u chorych pediatrycznych z włóknakiomięsakiem niemowlęcym lub innym mięsakiem tkanek miękkich w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym oraz opornym lub nawrotowym, z obecnością fuzji genu NTRK. Dokumenty dotyczą różnych prezentacji analizowanej interwencji. Ze względu na fakt, iż zostały opublikowane wyłącznie w języku francuskim, odstąpiono od szczegółowego opisu uzasadnienia decyzji [HAS 2020 i 2021].

W dokumencie wydanym przez niemiecki G-BA wskazano, że dane umożliwiające ocenę dodatkowej korzyści ze stosowania larotrektytibu w monoterapii u dorosłych i dzieci z guzami litymi wykazującymi fuzję genu kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), u których choroba jest miejscowo zaawansowana, z przerzutami lub u których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie spowoduje ciężką chorobowość i u których nie ma zadowalających opcji leczenia są ograniczone. Ze względu na brak jednoznacznie zdefiniowanej rekomendacji nie było możliwe określenie czy jest ona pozytywna czy negatywna [G-BA 2020].

Odnalezione rekomendacje wydane przez NICE w 2020 r. i CADTH w 2019 r. zostały wydane na podstawie wyników badań dla larotrekty nibu uzyskanych dla wcześniejszego punktu odcięcia danych. Należy podkreślić, iż rekomendacja CADTH z września 2021 r. oparta na najnowszych danych jest pozytywna (warunkowa), podczas gdy ta wydana w 2019 r., bazująca na starszych danych była negatywna. Uzasadnieniem negatywnej tej decyzji była m.in. niepewność w zakresie korzyści terapeutycznych w porównaniu z dostępnymi opcjami terapeutycznymi lub najlepszym stosowanym leczeniem wspomagającym (BSC)¹⁰⁰. CADTH wskazał na brak dowodów świadczących o efekcie klinicznym obejmującym całą wnioskowaną populację i niemożność interpretacji wyników dla konkretnych typów nowotworów. Jako istotne ograniczenie wskazał brak dowodów opisujących zależność między fuzją genu NTRK a rokowaniami dla wszystkich typów nowotworów, uwzględniających występowanie różnych typów mutacji w zależności od typu nowotworu oraz brak danych historycznych dla obecnie stosowanych leków w populacji chorych z fuzją NTRK. Zgodnie z opinią CADTH istotne punkty końcowe, takie jak OS (ang. *overall survival* – czas przeżycia całkowitego) i PFS (ang. *progression-free survival* – czas wolny od progresji choroby) były niemożliwe do interpretacji z powodu heterogeniczności populacji.

CADTH wskazał na korzyści wynikające ze stosowania larotrekty nibu, takie jak: działanie przeciwnowotworowe, możliwe do opanowania działania toksyczne związane z działaniem larotrekty nibu i ogólna łatwość stosowania leku.

W rekomendacji podkreślono, że badania włączone do analizy były niejednorodne, znajdowały się w różnych fazach, miały różne pierwszorzędowe punkty końcowe, różne metody pomiaru

¹⁰⁰ W rekomendacji przedstawiono następujące komparatory:

- Nowotwór jelita grubego: triflurydyna / typiracyl (6 219,96 USD), BSC (5-fluorouracyl-oksaliplatyno-leukoworyna, 4 693 USD);
- Niedrobnokomórkowy rak płuca: Pembrolizumab plus platyna (11733 USD), niwolumab (8213 USD), BSC (docetaksel-pemetreksed-topotekan, 4065 USD);
- Czerniak: BSC (dakarbazyna-temozolomid-karboplatyna-paklitaksel, 2721 USD);
- Nowotwór tarczycy: lenwatynib (6,184 USD), BSC (doksorubicyna-cisplatyna, 800 USD);
- Mięsak tkanek miękkich u dorosłych chorych: BSC (doksorubicyna plus ifosfamid, 1 039 USD);
- Mięsak tkanek miękkich w populacji pediatrycznej: BSC (winkrystyna-daktynomycyna-cyklofosfamid - VAC, 95 USD);
- GIST: BSC (imatinib-sunitynib, 4465 USD);
- Inne mięsaki: BSC (doksorubicyna, 933 USD);
- MASC : BSC (doksorubicyna-5-fluorouracyl-cisplatyna-winorelbina-oksaliplatyna-karboplatyna-paklitaksel-docetaksel-metotreksat-ifosfamid-gemcytabina, 1 342 USD);
- Nowotwór dróg żółciowych: BSC (gemcytabina-cisplatyna-5-fluorouracyl, 344 USD);
- Nowotwór piersi: BSC (kapecytabina-epirubicyna-doksorubicyna-fulwestrant, 1589 USD);
- Nowotwór wyrostka: BSC (kapecytabina-5-fluorouracyl-irynotekan-raltitrekseid-oksaliplatyno-leukoworyna-folinik, 3,225 USD);
- Nowotwór trzustki: BSC (5-fluorouracyl-gemcytabina, 181 USD).

wyników, a także znaczne różnice w kryteriach włączenia do badań (nie zawsze wymagano obecności fuzji genu NTRK), co uniemożliwiło syntezę wyników. Zauważono także, że łączenie danych dla różnych typów nowotworów może prowadzić do wyników fałszywie dodatnich, ponieważ efekt leczenia może być niejednorodny dla różnych typów nowotworów.

CADTH nie sformułowała ostatecznych wniosków dotyczących opłacalności larotrektylibu w porównaniu z dostępnymi lekami (niejednorodność analizowanej populacji spowodowała niepewność w oszacowaniu wielkości korzyści klinicznej). Oszacowanie opłacalności nie było możliwe także z powodu wyników analizy zbiorczej, naruszającej szereg założeń modelowych i statystycznych. W rekomendacji podkreślono również, że w przypadku chorych z guzami litymi rzadko ulegającymi fuzji genu NTRK, budżet obciążony jest w mniejszym stopniu, ale przeznaczony jest w nieproporcjonalnie dużej części na badania, a nie na leczenie. W przypadku chorych z guzami litymi, u których fuzja genu NTRK jest bardziej powszechna, budżet obciążony jest w większym stopniu, ale w przeważającej części przeznaczony jest na leczenie, a nie na badania przesiewowe. We wniosku nie przedstawiono również szacunkowej liczby chorych, u których powinny być przeprowadzone testy na obecność fuzji genów NTRK, co będzie miało znaczący wpływ na budżet, szczególnie w częściej występujących nowotworach, w których częstość występowania fuzji genów NTRK jest niska (np. populacja STS).

CADTH wzięło pod uwagę możliwość ponownego złożenia wniosku o refundację w przypadku dostarczenia najnowszych (zaktualizowanych lub dodatkowych) dowodów naukowych wynikających z zakończenia badań SCOUT i NAVIGATE lub danych z innych badań klinicznych, co nastąpiło w 2021 roku.

W niniejszym raporcie wykorzystano wyniki dla znacznie większej liczby chorych dla poszczególnych nowotworów, jak również nowotworów, które nie były uwzględnione w ocenie CADTH w 2019 r. i NICE. w 2020 r. Tym samym należy uznać, że rekomendacje te nie odnoszą się już do obecnego stanu wiedzy w zakresie skuteczności terapii, w szczególności mając na uwadze, że główne uwagi dotyczyły jakości dowodów naukowych, a tym samym uwzględnienie ich jako referencji dla rekomendacji odnośnie finansowania larotrektylibu ze środków publicznych w Polsce nie wydaje się być uzasadnione.

Szczegółowy opis najnowszych wersji rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla larotrektytibu wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Vitrakvi® (larotrektytib)	NICE 2020	Pozytywna, warunkowa	Leczenie dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin	<p>Rekomendacja: NICE rekomenduje finansowanie larotrektytibu stosowanego jako opcja terapeutyczna dla dzieci i dorosłych z guzami litymi, które wykazują fuzję genu kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), w przypadku, gdy spełnione są wymienione poniżej warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba jest miejscowo zaawansowana lub występują przerzuty lub operacja mogłaby być przyczyną poważnych problemów zdrowotnych ORAZ brak jest zadowalających opcji terapeutycznych. <p>Finansowanie jest rekomendowane tylko przy założeniu, że spełnione są warunki zdefiniowane w porozumieniu dla larotrektytibu, zakładającym m.in. dostarczenie szerszego zakresu danych dla wnioskowanej interwencji przez podmiot odpowiedzialny zgodnie z zaproponowanym harmonogramem. Do tego czasu finansowanie będzie odbywało się w ramach funduszu, z którego refundowane są leki przeciwnowotworowe (Cancer Drug Plan).</p> <p>Rekomendacja nie powinna mieć wpływu na proces leczenia z wykorzystaniem larotrektytibu, który rozpoczął się przed opublikowaniem dokumentu.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W rekomendacji NICE został podkreślony brak standardowych procedur leczenia guzów litych wykazujących fuzję genu NTRK, przez co chorzy są leczeni w oparciu o standardowe procedury postępowania zależne od umiejscowienia guza. Mechanizm działania larotrektytibu pozwala na leczenie chorych z guzami litymi, niezależnie od histologii nowotworu. Oznacza to, że larotrektytib oddziałuje na zmianę genetyczną w postaci fuzji genu NTRK, obecną w różnych typach nowotworów i niezależną od ich umiejscowienia. W rekomendacji NICE zwrócono uwagę na obecność dowodów sugerujących, że po zastosowaniu larotrektytibu guzy nowotworowe z fuzją genu NTRK ulegają zmniejszeniu. Trudno jednak określić skuteczność działania ze względu na brak porównania larotrektytibu z innymi substancjami wykorzystywanymi w terapii. Dostępne dowody wykazały, że larotrektytib jest skuteczny w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów wykazujących fuzję genu NTRK, jednak w przypadku innych typów guzów brakuje wiarygodnych dowodów lub też są one niewystarczające.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Stwierdzono, że oszacowana efektywność kosztowa larotrektytibu jest niepewna ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane pochodzące od populacji innej niż zgodna z praktyką kliniczną NHS oraz • nieznaną długość życia chorych po pogorszeniu stanu zdrowia w wyniku nasilenia choroby nowotworowej. <p>Dostarczenie większej ilości danych pozwoliłoby na wyeliminowanie niektórych wątpliwości związanych z dowodami klinicznymi. W rekomendacji NICE podkreślono, że larotrektytib w obecnej cenie ma potencjał by stać się technologią kosztowo efektywną w ramach NHS, dlatego zalecono finansowanie go w ramach funduszu leków przeciwnowotworowych (CDF) do czasu zgromadzenia większej ilości dowodów.</p> <p>NICE przewiduje, że wycena larotrektytibu może okazać się utrudniona ze względu na fakt, że celem dla leku jest mutacja genetyczna, a nie konkretny typ nowotworu. Klasyczne podejście w leczeniu onkologicznym zakłada dobór leczenia ze względu na rodzaj nowotworu. Od niedawna stosuje się terapię celowaną, bazującą na informacji o genetyce guza. Larotrektytib, jako lek zarejestrowany dla każdego rodzaju guzów litych wykazujących fuzję genu NTRK powinien być traktowany jako niezależny od podłoża histologicznego nowotworu. Przedłożona dokumentacja sugeruje, że obecność fuzji genu NTRK może stymulować wzrost guza, dlatego terapia celowana na ten konkretny czynnik onkogenny może przynieść korzyść w postaci wyższej odpowiedzi na leczenie i potencjalnie lepszej efektywności.</p> <p>NICE w rekomendacji podkreśla konieczność dokładniejszej charakterystyki guzów litych wykazujących fuzję genu NTRK. Fuzja NTRK występuje rzadko w najczęściej diagnozowanych typach nowotworów, takich jak rak płuc, rak jelita grubego czy rak piersi, jednakże istnieją typy nowotworów, gdzie częstość występowania fuzji genu NTRK wynosi ponad 90%. Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR dla larotrektytibu, fuzja ETV6-NTRK3 jest najczęstszą kombinacją występującą w guzach o wysokim rozpowszechnieniu NTRK. Istnieją dowody, iż jest ona przyczyną wzrostu nowotworów niezależnie od ich charakterystyki. W przypadku wszystkich innych fuzji genu NTRK, ich rola w indukowaniu wzrostu nowotworu nie została jeszcze wyjaśniona. Nie wiadomo, czy istnieją specyficzne dla tkanki mechanizmy omijania odpowiedzi na zastosowane leczenie w przypadku fuzji genu NTRK lub działania innych czynników wzrostu guza. Stwierdzono, że konieczna jest lepsza charakterystyka fuzji genów NTRK, aby w pełni poprzeć podejście dotyczące tezy działania niezależnego od histologii guza.</p> <p>Nie wiadomo, czy rokowanie dla chorych z fuzją genu NTRK są inne niż dla tych bez fuzji. Dowody na związek między fuzjami genów NTRK a objawami choroby są niskiej</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>jakości i oparte na danych pochodzących od bardzo niewielu chorych. Analiza poszczególnych przypadków zdaje się sugerować, że obecność fuzji genu NTRK nie powinna być traktowana jako czynnik prognostyczny. Niemożliwe jest także ocenienie, czy ewentualny wpływ obecności fuzji genu NTRK na rokowania wynika bezpośrednio z jej wystąpienia, czy też powiązany jest z innymi czynnikami prognostycznymi, takimi jak na przykład status ECOG czy wiek chorego. Rokowania mogą również różnić się w zależności od typu guza i rodzaju fuzji genu NTRK. Potrzebne będzie zebranie dalszych danych aby ustalić, czy fuzje genów NTRK wpływają na rokowanie.</p> <p>Komitet stwierdził, że nowa opcja leczenia guzów litych dodatnich pod względem fuzji genu NTRK byłaby korzyścią dla chorych. W przypadku guzów z fuzją genu NTRK brak jest określonego schematu leczenia. Terapia dobierana jest ze względu na lokalizację nowotworu i obejmuje – w przypadku najczęściej występujących typów choroby – zabiegi operacyjne, terapię celowaną, immunoterapię oraz chemioterapię. Leczenie mniej powszechnych nowotworów ograniczone jest zazwyczaj do zabiegów operacyjnych, radio- i chemioterapii. W populacji chorych z guzami litymi dodatnimi względem fuzji genu NTRK leczenie larotrektytibem byłoby rodzajem terapii celowanej i prawdopodobnie wiązałoby się z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa oraz wydłużeniem długości życia. Dodatkowo, w przypadku nieoperacyjnych guzów, terapia larotrektytibem mogłaby nieść efekt w postaci zmniejszenia rozmiarów guza do wielkości umożliwiającej chirurgiczne jego usunięcie.</p> <p>Ponieważ larotrektytib jest wskazany do leczenia dorosłych i dzieci z guzami wykazującymi fuzję genu NTRK, u których choroba jest lokalnie zaawansowana, z przerzutami lub w przypadku których resekcja chirurgiczna może spowodować ciężkie powikłania oraz u których stwierdzono brak zadowalających opcji leczenia, umiejscowienie go w schemacie leczenia będzie zależne od decyzji lekarza prowadzącego po rozmowie z chorym. Komitet bierze pod uwagę fakt, że umiejscowienie larotrektytibu w schemacie leczenia będzie zależało od decyzji lekarza prowadzącego, który oceni jakie opcje leczenia uzna w przypadku danego pacjenta za niezadawalające. Decyzja ta może być odmienna dla różnych chorych ze względu na konieczność uwzględnienia szacowań dotyczących odpowiedzi na terapię, ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz zdania chorego, który poddany ma być leczeniu. Dowody kliniczne skuteczności larotrektytibu pochodzą od populacji obejmujących chorych z różnymi typami nowotworów i różną historią leczenia. Większość chorych przeszła uprzednią terapię systemową, ale w badaniu uwzględniono także chorych, którzy nie byli jeszcze leczeni. Komitet przychylił się do zaproponowanego przez producenta umieszczenia larotrektytibu jako leczenia ostatniej linii po wyczerpaniu wszystkich</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>innych metod leczenia. Jeśli zostanie ustalona skuteczność larotrektyntibu możliwe będzie stosowanie go na wcześniejszych etapach terapii. Pozycjonowanie larotrektyntibu było obarczone poważną niepewnością, a zebranie dalszych danych określiłoby, w jaki sposób larotrektytib będzie stosowany w praktyce klinicznej.</p> <p>Istnieje potrzeba wykonywania badań przesiewowych w celu wytypowania chorych, którzy mogliby być leczeni larotrektyntibem, ponieważ potencjalnie wszystkie typy guzów litych mogą posiadać fuzję genu NTRK. Obecnie testy mające na celu wykrycie fuzji genu NTRK nie są rutynowo przeprowadzane w ramach NHS dla wszystkich rodzajów guzów litych. Komitet stwierdził, że szlak diagnostyczny dla wykrywania fuzji genów NTRK jest ważny, przekłada się bowiem na identyfikację pacjentów i koszty diagnozy. Podkreślono konieczność stworzenia narodowego centrum genetyki nowotworów, które zastąpiłoby lokalne laboratoria działające aktualnie i którego rolą byłoby wykonywanie analiz genetycznych nowotworów. Zaawansowane technologie sekwencjonowania wykorzystywane byłyby do identyfikacji zmian genowych, w tym fuzji genu NTRK w przypadku zdiagnozowania lokalnie zaawansowanych lub rozsiażanych guzów litych. Swoistość każdego przeprowadzonego testu musiałaby być bardzo wysoka, aby wykluczyć chorych nie wykazujących fuzji genu NTRK, a więc tych, którzy nie uzyskaliby korzyści klinicznej z leczenia larotrektyntibem. Dotyczy to szczególnie chorych z nowotworami, w których fuzja genu NTRK występuje rzadko (np. nowotwory płuc, jelita grubego i piersi) – w przypadku testu o niskiej swoistości liczba wyników fałszywie dodatnich mogłaby przewyższać liczbę wyników prawdziwie dodatnich. Komitet jest świadomy, że metoda sekwencjonowania przeprowadzana na DNA nie jest wystarczająco czuła aby móc ją zastosować do wykrycia wszystkich przypadków fuzji genu NTRK, dlatego w przedłożonej dokumentacji podkreślono, że użycie metod sekwencjonowania nowej generacji opartych na DNA i RNA lub zastosowanie immunohistochemii mogłoby zminimalizować liczbę wyników fałszywie dodatnich. Komitet zauważył, że pozycjonowanie larotrektyntibu jako ostatniej linii leczenia redukuje ryzyko wyparcia aktywnych metod leczenia w przypadku chorych z fałszywie dodatnimi wynikami w zakresie wykrycia fuzji genu NTRK, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie larotrektyntibem. Zdaniem Komitetu, weryfikacja stosowanych technik diagnostycznych przeprowadzana przez laboratoria genomowe, a także jednoznaczne i precyzyjne scharakteryzowanie rodzajów fuzji genu NTRK, pozwoliłoby na poprawę jakości metod diagnostycznych.</p> <p>Dowody kliniczne potwierdzające skuteczność larotrektyntibu pochodzą ze zbiorczej analizy danych pochodzących od 102 chorych uczestniczących w 3 badaniach jednoramiennych: <i>NAVIGATE</i> (dane od 62 uczestników), <i>SCOUT</i> (dane od 32</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>uczestników), <i>LOXO-TRK-14001</i> (dane od 8 uczestników). Przeprowadzenie analizy zbiorczej było uzasadnione niewielką liczbą chorych w badaniach. Ograniczeniem analizy był typ badań (jednoramienne) oraz brak istnienia grupy kontrolnej. Jednakże, ze względu na rzadkość występowania fuzji genu NTRK, dostarczone dowody zostały uznane za wystarczające.</p> <p>Kluczowe dowody kliniczne nie mogą być uogólnione z praktyką kliniczną NHS, chorzy rekrutowani do badań nie odzwierciedlają dystrybucji poszczególnych typów nowotworów obserwowanej w praktyce klinicznej. Wystąpiła nadreprezentacja chorych z guzami charakteryzującymi się dużą częstością występowania fuzji genu NTRK oraz chorych z rzadkimi typami nowotworów. Niektóre rodzaje nowotworów nie były w ogóle reprezentowane, Komitet przyjął założenie, że odpowiedź na larotrektytib w ich przypadku będzie zbliżona do odpowiedzi innych guzów litych z fuzją NTRK. Nie jest także możliwe uogólnienie charakterystyki chorych biorących udział w badaniach z populacją, która byłaby poddana terapii larotrektytibem w ramach NHS.</p> <p>Zdaniem Komisji, dostarczone dane nie pozwalają na określenie długoterminowych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania larotrektytibu. Głównym punktem końcowym przyjętym w analizie było ORR – wynosił on 72% dla różnych rodzajów nowotworów. Wyniku tego nie można jednak odnosić bezpośrednio do szerszego spektrum nowotworów, które obserwowane są w praktyce klinicznej NHS. Nieznana jest także możliwość przełożenia odpowiedzi na terapię na rzeczywiste zwiększenie przeżycia chorych. Szacunki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego oparte są na niewystarczających danych. Podkreślono, że przedstawione dane są niedojrzałe przez co ekstrapolacja szacowań dotyczących przeżycia chorych jest obarczona dużą niepewnością.</p> <p>Heterogeniczność odpowiedzi na larotrektytib może mieć przyczynę w różnorodności podłoża histologicznego nowotworów, różnic w partnerach fuzyjnych genu NTRK, różnym wieku chorych oraz istnieniu indywidualnych czynników wpływających na przebieg choroby. W analizie zbiorczej nie testowano wpływu wspomnianych czynników na heterogeniczność odpowiedzi na terapię larotrektytibem. <i>NAVIGATE</i> jest badaniem koszykowym (obejmującym chorych z różnymi typami nowotworów, ale z obecnością tej samej mutacji genowej), w którym chorych stratyfikowano do wielu grup ze względu na typ nowotworu. W przypadku odnotowania odpowiedzi na leczenie w jednej z grup, zakładano uzyskanie analogicznej odpowiedzi dla danego rodzaju guza, po czym następowało rozszerzenie koszyka w celu zwiększenia wielkości próby. Przeprowadzenie zbiorczej analizy danych uzyskanych w 3 badaniach mogło skutkować wystąpieniem błędu selekcji (ang. <i>selection bias</i>), w związku z którym do analizy mogli</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>być włączani chorzy, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie (błąd 1 rodzaju). W dokumentacji podkreślono jednak fakt, że w analizie oceniano odpowiedź na leczenie larotrektytibem niezależnie od typu guza. Zdaniem Komitetu, przedstawione badania nie miały na celu oceny heterogeniczności odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Komitet zwrócił uwagę na trudności związane z oceną odpowiedzi na leczenie, ze względu na małą liczebność grup w niektórych rodzajach nowotworów. Dodatkowo, jak wskazano w EPAR, można zakładać występowanie specyficznych tkankowo mechanizmów obchodzenia działania leku. Wpływ na odpowiedź na leczenie może mieć także typ fuzji genu NTRK, rodzaj partnera fuzyjnego oraz obecność innych mutacji. Wskaźnik uzyskanej odpowiedzi na leczenie może się różnić w zależności od rodzaju fuzji genu NTRK – zgodnie z przedstawionymi danymi wysoką odpowiedź uzyskiwano u chorych z fuzją NTRK3, a niską z NTRK2. Odpowiedź na leczenie u chorych z najczęściej występującym partnerem fuzyjnym ETV6-NTRK3 była wyższa niż u wszystkich chorych, u których stwierdzono występowanie innych partnerów fuzyjnych łącznie. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że chorzy z nowotworami o dużej częstotliwości występowania fuzji genu NTRK (zwłaszcza kombinacji ETV6-NTRK3) będą uzyskiwać lepszą odpowiedź na leczenie larotrektytibem niż pozostali chorzy. Trudno ocenić, czy heterogeniczność odpowiedzi na leczenie będzie zależna od typu guza. W analizie odpowiedzi na leczenie powinni zostać uwzględnieni również chorzy z pierwotnymi guzami OUN. Zasugerowano zastosowanie hierarchicznego modelowania Bayesa w celu uwzględnienia heterogeniczności odpowiedzi na leczenie larotrektytibem.</p> <p>Działanie larotrektytibu porównywane było z wieloma komparatorami, w zależności od praktyki klinicznej stosowanej w danym rodzaju nowotworu. W głównej analizie jako ramię komparatora przyjęto ostatnią linię leczenia, którą zidentyfikowano na podstawie oceny dokonanej przez NICE i na podstawie dostępnej literatury, reprezentującą BSC. Zastosowane metody Komitet uznał za obciążone dużym ryzykiem błędu, wynikającego między innymi z możliwości uogólnienia badanej populacji oraz braku pewności co do wartości prognostycznych NTRK. Podkreślono również ograniczenia dotyczące uwzględnienia w analizie jakiegokolwiek heterogeniczności – założono, że przeżycie nie zależało od rodzaju nowotworu, przyjmując jednakowy przebieg naturalny choroby dla wszystkich rodzajów guzów uwzględnionych w analizie. Założenie takie zdaniem Komitetu generuje możliwość błędu o trudnych do oszacowania rozmiarach. Komitet uznaje fakt trudności związanych z oceną komparatorów dla rzadko występujących guzów, jednak podkreśla, że zastosowane metody nie uwzględniają istotnej heterogeniczności, czynników prognostycznych ani wyjściowej charakterystyki chorych. W dokumentacji przedstawiono także 2 porównania pośrednie, traktowane jako analiza</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>potwierdzająca szacowania dotyczące ramienia komparatora. Założono, że chorzy, którzy nie zareagowali na leczenie larotrektytibem byli równoważni z chorymi, wobec których stosowano BSC i byli oni traktowani jako reprezentujący ramię komparatora. Wnioski z tej analizy Komisja określiła jako niepewne i obciążone wysokim ryzykiem wystąpienia błędu.</p> <p>Modele ekonomiczne przedstawione w dokumentacji oparte zostały na porównaniu pośrednim. Komitet zwrócił uwagę na trudności, jakimi obciążone jest skonstruowanie modelu w badaniach jednoramiennych dla leczenia niezależnego od histologii guza, akceptując jednocześnie wyniki z tego ograniczenia i niepewności. W przypadku dostępności większej ilości danych możliwe będzie przeprowadzenie dogłębniejszej analizy w oparciu o różne struktury modelu.</p> <p>Zdaniem Komitetu, należy zastosować inny model w celu dokonania oceny efektywności terapii larotrektytibem. Zostało podkreślone, że leczenie aktualnie stosowane w praktyce lekarskiej potencjalnie mogłoby przynieść efekt w postaci wyleczenia jedynie u niewielkiego odsetka chorych, ponieważ w analizowanej populacji obejmującej chorych z guzami litymi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, nowotwór jest zazwyczaj nieuleczalny. Potrzebę zastosowania innego modelu efektywności leczenia oparto na przykładzie badania SCOUT, w którym w większych proporcjach w porównaniu do innych badań do analizowanej populacji włączono dzieci z nowotworami, które potencjalnie można było wyleczyć. Wnioskodawca uznał, że niektórzy chorzy mogliby zostać wyleczeni bez stosowania larotrektytibu, ale pozostając z chorobą trwającą całe życie, wynikłą na przykład z przeprowadzenia amputacji. Komitet zauważył, że w ramieniu komparatora nie wzięto pod uwagę leczniczego skutku przeprowadzenia operacji. Korzyść z leczenia w ramieniu larotrektytibu obliczono przy użyciu metody Kaplana-Meiera, ale nie uwzględniono możliwości wyleczenia w ramieniu komparatora, co Komitet uznał za korzystniejsze dla larotrektytibu. Podkreślono jednak, że do zastosowania innego modelu skonstruowanego w celu dokonania oceny efektywności terapii larotrektytibem potrzeba dodatkowych informacji na temat pozycjonowania wnioskowanej technologii w praktyce klinicznej.</p> <p>ERG uznała za mało prawdopodobne, iż liczba zyskanych po progresji choroby lat przewyższyła zarówno liczbę zyskanych lat wolnych od progresji, jak i przeżycie całkowite wśród chorych z ramienia komparatora. Wynik taki może być efektem obciążonej dużym ryzykiem błędu ekstrapolacji danych pochodzących od wysokiego odsetka chorych, którzy poddani byli leczeniu po wystąpieniu progresji choroby (z dalszym stosowaniem larotrektytibu lub eksperymentalnej terapii LOXO-195) lub chorych z nowotworami opornymi na inhibitory TRK. ERG uznało, że LOXO-195 nie</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>będzie stosowane w praktyce klinicznej i skorygowało wyniki o dane pochodzące od tej interwencji. Należy mieć jednak na uwadze, że korygowanie danych dla nieznanymi efektów leczniczych jest niepewne i obciążone ryzykiem błędu. Eksperti kliniczni sugerują, że wysoka skuteczność leczenia larotrektytibem (długookresowa korzyść wynikająca ze zmniejszenia rozmiarów guza) może tłumaczyć wyższe wartości przeżycia po progresji choroby względem wartości opisującej przeżycie wolne od progresji. Guz mniejszych rozmiarów może oznaczać dłuższe przeżycie nawet po wykształceniu oporności na larotrektytib. Komisja uznała to wyjaśnienie za możliwe, ale obciążone dużą niepewnością ze względu na wnioskowanie na podstawie bardzo wczesnych danych. Podkreślono także, że oporność na inhibitory TRK nie jest dobrze scharakteryzowana i nie powinno się z jej pomocą tłumaczyć rozbieżności w ilościach zyskanych lat. ERG przedstawiła 2 scenariusze bazujące na zrównaniu wartości przeżycia po progresji uzyskanych w ramieniu leczonym larotrektytibem z przeżyciem po progresji lub przeżyciem całkowitym obserwowanym w ramieniu komparatora. Komitet ocenia ten scenariusz jako bardziej prawdopodobny i pozwalający na oszacowanie użyteczności kosztowej leku, zauważając jednocześnie, że wnioski mogą być silnie zniekształcone poprzez korzystanie z niedojrzałych danych lub obejmujące dane dotyczące przeżycia chorych wyleczonych z nowotworu.</p> <p>Założenie jednakowej wartości użyteczności po progresji dla ramienia larotrektytibu i komparatora w modelu ekonomicznym jest zdaniem Komisji prawidłowe. Podkreślono konieczność wykonania analizy wrażliwości w celu uwzględnienia okoliczności, które mogą działać na korzyść terapii larotrektytibem, zawyżając jej skuteczność w porównaniu do komparatora. W modelu ekonomicznym należało uwzględnić koszty testów diagnostycznych, koszty doustnej chemioterapii, jak również koszty leczenia po progresji choroby. Konieczne jest wprowadzenie korekty dotyczącej dawki w przypadku dzieci oraz uwzględnienie kosztów związanych ze stratami leku.</p> <p>Jak zostało podkreślone w rekomendacji, działanie larotrektytibu ma potencjał do zakwalifikowania go jako leczenie przedłużające długość życia w zakresie ostatnich lat życia, zgodnie z kryteriami NICE. Aby móc wyeliminować związane z tym wątpliwości zauważono potrzebę dalszego gromadzenia danych.</p> <p>Stwierdzono, że larotrektytib nie może być stosowany rutynowo. Ma to związek z oszacowanym inkrementalnym współczynnikiem efektywności kosztów (ICER), którego wartość zdaniem Komitetu jest niepewna z powodu nie uwzględnienia kosztów larotrektytibu po wystąpieniu progresji choroby, konieczności uwzględnienia długości przeżycia po wystąpieniu progresji choroby zgodnie z sugestiami wymienionymi w rekomendacji, konieczności uwzględnienia użyteczności po progresji oszacowanej po</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>przeprowadzeniu analizy wrażliwości zalecanej w rekomendacji, a także konieczności uwzględnienia wpływu larotrekty nibu na szacunkową długość życia. Rozważano także możliwość stosowania larotrekty nibu w ramach Funduszu Leków Przeciwnowotworowych. Konieczne jest dalsze gromadzenie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa interwencji, jednak aktualne informacje wskazują na dobrą skuteczność larotrekty nibu i jego zdolność do wydłużania czasu przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby. Komitet uważa, że larotrekty nib spełnia warunki konieczne do uwzględnienia go w Funduszy Leków Przeciwnowotworowych jako opcji terapeutycznej dla chorych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu NTRK, przy założeniu, że spełnione są warunki rejestracyjne dla leku.</p> <p>W rekomendacji NICE podkreślono innowacyjność larotrekty nibu, co do której uzyskano zgodność zarówno chorych, ekspertów klinicznych, jak i Komitetu. Zdaniem Komitetu czynnikiem decydującym o innowacyjności larotrekty nibu jest fakt, iż leczenie to wprowadza zmianę w terapii chorych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu NTRK.</p>
	CADTH 2021	Pozytywna, warunkowa	Leczenie dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla	<p>Rekomendacja: CADTH wydała pozytywną rekomendację w sprawie refundacji larotrekty nibu w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu NTRK, jeśli zostały spełnione następujące warunki:¹⁰¹</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność fuzji genu NTRK bez znanej, nabytej i odpornej mutacji; guz lity jest w stadium przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym oraz jest nieoperacyjny, a stopień oceny sprawności w skali ECOG¹⁰² zawiera się w zakresie 0-2 dla chorych dorosłych oraz 0-3 dla dzieci;

¹⁰¹ Wstępna rekomendacja pERC zalecała refundację leku Vitrakvi® stosowanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi w stadium miejscowo zaawansowanym, wykazujących fuzję genu NTRK (rekomendacja ta dotyczyła wyłącznie dorosłych i dzieci chorych na nowotwory ślinianki lub mięsaki tkanek miękkich oraz dzieci chore na komórkowego wrodzonego nerczaka mezoblastycznego lub włóknakiomięsaka typu niemowlęcego) bez rozpoznanej nabytej mutacji oporności, z przerzutami lub w przypadkach, w których istniało ryzyko pojawienia się ciężkich powikłań wywołanych przeprowadzeniem interwencji chirurgicznej lub u chorych, dla których nie istniały opcje leczenia mogące przynieść skuteczność kliniczną. Rekomendacja ta została ponownie rozpatrzona i wobec stwierdzenia, że dowody należy oceniać ze względu na obecność fuzji genu NTRK a nie według poszczególnych typów nowotworów, została wydana rekomendacja negatywna

¹⁰² skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			neurotrofin (pełna populacja).	<ul style="list-style-type: none"> • brak efektów wszystkich dostępnych, standardowych metod leczenia, a potencjalny zabieg chirurgiczny/radioterapia zwiększyłyby ryzyko pogorszenia stanu zdrowia; • brak objawowych przerzutów do mózgu, brak niestabilnej choroby sercowo-naczyniowej, możliwość przerwania dotychczasowego leczenia (przed zastosowaniem LAR) silnym inhibitorem lub induktorem CYP3A4. <p>CADTH wskazała, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LAR powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu chorych z fuzją genu NTRK, a podawany pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych; • LAR należy podawać w monoterapii, a jego dawkowanie powinno być następujące: 100mg (dawka doustna) 2 razy na dobę u chorych z BSA¹⁰³ ≥ 1m² lub 100 mg/m² (dawka doustna) 2 razy dziennie u chorych dzieci z BSA < 1m². <p>Rekomendacja jest pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie: Komitet Ekspertów CADTH wskazuje na znaczącą heterogeniczność w zakresie skuteczności LAR w odniesieniu do guzów litych w zależności od ich umiejscowienia oraz niepewność co do wielkości obserwowanego wskaźnika odpowiedzi na leczenie i długoterminowej skuteczności LAR w odniesieniu do przeżycia oraz jakości życia chorych. Jednocześnie wskazano na znaczne trudności w zakresie zebrania wystarczająco dobrych dowodów naukowych, co wynika z niewielkiej liczby chorych z potwierdzoną fuzją genu NTRK. Podkreślono również, iż chorzy, u których wskazany jest LAR są często znacznie obciążeni chorobą i nie mogą korzystać z innych opcji leczenia. Komitet po analizie dostępnych danych uznał, że korzyści wykazane w niektórych typach guzów litych przewyższyły brak ostatecznych dowodów w innych. LAR w opinii komitetu może zaspokoić potrzeby chorych, którzy są pozbawieni innych skutecznych opcji leczenia, ponieważ cechuje się skutecznością i korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz jest stosunkowo łatwy do podania.</p>

¹⁰³ Powierzchnia Ciała, ang. *Body Surface Area*

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	G-BA 2020	Niemożliwe do określenia	Leczenie dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin	<p>Wykazano, że LAR nie jest efektywny kosztowo przy progu opłacalności w wysokości 50 000 USD/QALY w porównaniu do obecnego standardu leczenia, dlatego uznano, że cena leku powinna zostać obniżona o ponad 90% a dodatkowo postawiono warunek, iż płatnik publiczny nie będzie ponosił kosztów oznaczania fuzji genu NTRK.</p> <p>Rekomendacja: G-BA opublikowało dokument, który dotyczy finansowania larotrektytibu w monoterapii, w leczeniu dorosłych i dzieci z guzami litymi wykazującymi fuzję genów kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK):</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których choroba jest miejscowo zaawansowana, z przerzutami lub u których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do pogorszenia stanu chorego; • u których nie ma zadowalających opcji leczenia. <p>Wskazano, że dodatkowa korzyść z zastosowania larotrektytibu w porównaniu z komparatorem nie została udowodniona. Nie sformułowano natomiast jednoznacznej rekomendacji co do finansowania LAR ze środków publicznych.</p> <p>Wskazano, że w opinii analityków komparatorami dla LAR powinna być dobrana indywidualnie dla każdego chorego BSC lub resekcja chirurgiczna w przypadku spodziewanej dla chorego korzyści.</p> <p>G-BA podkreśla, że poza larotrektytibem nie ma produktów leczniczych zatwierdzonych w leczeniu guzów litych z fuzją genów NTRK ani innych specyficznych opcji terapeutycznych zalecanych do stosowania w tej populacji. Ze względu na szczególny charakter wskazania terapeutycznego dotyczącego guzów litych, teoretycznie wszystkie technologie lekowe lub nielekowe zatwierdzone do leczenia miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych guzów litych, niezależnie od statusu fuzji genu NTRK, mogłyby stanowić komparatory dla LAR. W związku z tym, że NTRK stanowi nowy biomarker, należy przyjąć, że chorzy z fuzją genu NTRK nie są obecnie leczeni inaczej niż chorzy bez fuzji genu NTRK lub z nieznaną fuzją genu NTRK.</p> <p>W celu oceny korzyści stosowania larotrektytibu przedstawione przez wnioskodawcę wyniki badań (NAVIGATE, LOXO-TRK-14001 i SCOUT), a także dane zbiorcze dotyczące chorych z fuzją genu NTRK były w opinii G-BA niepełne, gdyż nie zawierały porównania z komparatorem. Ponadto, wskazanie LAR obejmuje różne jednostki nowotworowe o różnym przebiegu i rokowaniu. W związku z tym G-BA uważa, że oddzielne rozpatrywanie wyników w podziale na jednostki nowotworowe jest zasadne.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Przedstawione dowody nie pozwalają na dokonanie porównania z odpowiednim komparatorem. W związku z tym, dodatkowa korzyść z zastosowania larotrektyntibu jako monoterapii w ww. wskazaniu nie jest udowodniona.</p> <p>W opinii G-BA wielkość populacji docelowej przedstawiona przez wnioskodawcę w dokumentacji jest niepewna a populacja docelowa obejmuje również chorych, u których nie potwierdzono obecności fuzji genu NTRK. Dodatkowo przyjęto założenie, że wszyscy chorzy, u których uzyskano pozytywny wynik testu na obecność fuzji genu NTRK, mogą być leczeni jedynie w sposób niezadowolający za pomocą dotychczasowych opcji terapeutycznych.</p>

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁰⁴ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania produktu leczniczego Vitrakvi® (larotrektytib)¹⁰⁵ w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 dokumenty – dwie Rekomendacje Prezesa AOTMiT z 2020 roku oraz jedną Opinię Prezesa AOTMiT, opublikowaną również w 2020 roku.

Lek (substancja czynna)	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Vitrakvi® (larotrectinibum)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2020
	Opinia Prezesa AOTMiT	2020
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2020

Pierwsza zidentyfikowana rekomendacja, opublikowana 26 maja 2020 r., dotycząca produktu leczniczego Vitrakvi®, (larotrectinibum, roztwór doustny, 20 mg/ml) we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej, była **rekomendacją negatywną** [AOTMiT 2020]. Decyzję uzasadniono brakiem dowodów naukowych świadczących o skuteczności ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji docelowej oraz ryzykiem wysokich kosztów refundacji terapii.

W drugiej rekomendacji Prezesa AOTMiT **pozytywnie zarekomendowano** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Vitrakvi® (larotrektytib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u chorych pediatrycznych po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem [AOTMiT 2020_c].

Opinia Prezesa AOTMiT, wydana 4 września 2020 r., dotycząca finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vitrakvi® we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy u chorych pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, sporządzona biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, była **opinią pozytywną** [AOTMiT 2020_b].

¹⁰⁴ W tym również stanowiska

¹⁰⁵ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

Szczegółowy opis przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Larotrectinibum (Vitrakvi®)	Rekomendacja Prezesa, 2020	negatywna	Chorzy z desmoplastycznym guzem drobnookrągłokomórkowym (DSRCT) w postaci rozsianej	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej w trybie określonym w art.39 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych.</p> <p>Powyższe wynika z braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną terapii we wnioskowanej populacji docelowej oraz z wysokich kosztów jednostkowych refundacji terapii i znacznego ryzyka wysokich całkowitych kosztów refundacji terapii.</p> <p>W procesie oceny klinicznej terapii nie odnaleziono publikacji, które dotyczyłyby użycia leku w populacji opisanej w zleceniu Ministra Zdrowia. Z uwagi na ww. brak odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania larotrektyntibu we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy w postaci rozsianej przeprowadzono przegląd dla szerszej populacji, w ramach którego odnaleziono 3 trwające badania kliniczne I i II fazy dla pacjentów z guzami litymi i fuzją NTRK. W analizie łącznej trzech badań uwzględniono 36 pacjentów (23%) z innymi mięsakami tkanek miękkich, w grupie których mogli być pacjenci z ocenianym wskazaniem, choć brak jest informacji o uwzględnieniu chorych z DSRCT w postaci rozsianej. Informacja zawarta w publikacji nie jest jednoznaczna. Tym samym nie jest pewne czy prezentowane wyniki choć w niewielkim stopniu dotyczą populacji chorych zgodnej ze zleceniem Ministra Zdrowia.</p> <p>Przy uwzględnieniu wysokiego ryzyka niedostosowania populacji oraz niepewności oszacowań z tym związanych, wzięto pod uwagę</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>efekty kliniczne terapii. Jednak wskazują one na ograniczoną skuteczność, ponieważ wśród pacjentów z innymi mięsakami tkanek miękkich odpowiedź na leczenie odnotowano u 29 na 36 osób (ORR=81%). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta. Ponadto, w odnalezionych dowodach naukowych zabrakło danych dot. bezpieczeństwa terapii w subpopulacji pacjentów z mięsakami tkanek miękkich.</p> <p>Pod uwagę wzięto także fakt, że w założeniach nie zostało jednoznacznie określone, czy lek będzie stosowany u pacjentów z fuzją NTRK. Powyższe kryterium jest istotne w świetle sugestii wynikających ze wskazania rejestracyjnego, które wymaga występowania takiej zmiany genetycznej. Także badania kliniczne są prowadzone z udziałem chorych wykazujących fuzję NTRK. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitrakvi informuje, że: „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)”. Wobec powyższego ocena skuteczności larotrektytibu w oparciu o wyniki badań dla mięsaków tkanek miękkich nie powinna być utożsamiana ze skutecznością interwencji w DSRCT.</p> <p>Podkreślić należy, że zgodnie z opinią eksperta klinicznego i wytycznymi, w ocenianym wskazaniu istnieje możliwość zastosowania innej terapii niż oceniana.</p> <p>Z wnioskowanym trybem refundacji związane jest również ryzyko wysokich kosztów jednostkowych i całkowitych, które w ocenianym przypadku uznano za istotne. Brak narzędzi umożliwiających ograniczenie lub zminimalizowanie ww. ryzyka dodatkowo zwiększa niepewność oszacowań skutków finansowych.</p>
Larotrektytib (Vitrakvi®)	Opinia Prezesa, 2020	pozytywna	Chorzy pediatryczni z rakiem brodawkowatym tarczycy	<p>Opinia: Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Vitrakvi (larotrektytib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Vitrakvi (larotrektytib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD:10: C73) u pacjenta pediatrycznego. W publikacjach Hong 2020 i Laetsch 2018 w populacji pediatrycznej raportowano wysokie – powyżej 90% - odsetki odpowiedzi na leczenie, niezależnie od obecności genu fuzyjnego NTRK, jak i z jego obecnością. W populacji szerszej, tj. dorosłych i dzieci, z rakiem tarczycy z genem fuzyjnym NTRK, odpowiedź na leczenie uzyskało 79% pacjentów, zgodnie z danymi z publikacji Hong 2020. Profil bezpieczeństwa był akceptowalny, w większości występowały zdarzenia niepożądane 1-2. stopnia. W wytycznych brak jest szczegółowych zaleceń dla populacji pediatrycznej, wskazując na możliwość skorzystania z badań klinicznych, jednakże mając na uwadze efektywność interwencji odnotowaną w odnalezionych badaniach, zasadne jest udostępnienie tej terapii pacjentom w ramach finansowania ze środków publicznych.</p>
Larotrektytib (Vitrakvi®)	Rekomendacja Prezesa, 2020	pozytywna	Chorzy pediatryczni z rakiem brodawkowatym tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Vitrakvi (larotrektytib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Vitrakvi (larotrektytib), we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem, w trybie określonym w art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.). Jednocześnie należy podkreślić, że w tożsamym przypadku została wydana</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>pozytywna opinia na finansowanie ww. technologii lekowej w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Pod uwagę wzięto, że zgodnie z danymi z publikacji Hong 2020 i Laetsch 2018 zaobserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie w populacji pediatrycznej (odpowiednio 92% i 93%), niezależnie od obecności genu fuzyjnego NTRK, jaki z jego obecnością. Wśród opisanej w publikacji Hong 2020 populacji ogólnej (dorośli i dzieci), z rakiem tarczycy z genem fuzyjnym NTRK, odpowiedź na leczenie uzyskało 79% pacjentów. Profil bezpieczeństwa był akceptowalny, w większości występowały zdarzenia niepożądane 1. i 2. stopnia.</p> <p>W przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi klinicznymi i jednocześnie odnaleziono dowody naukowe wskazujące na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji. Tym samym refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.</p>

5 Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie opisów sposobów postępowania w zakresie poszczególnych rodzajów guzów litych należy wnioskować, iż aktualnie w przypadku stwierdzenia obecności fuzji genu NTRK jedynymi zalecanymi opcjami terapeutycznymi są larotrektytib oraz entrektytib. Należy jednak podkreślić, iż zalecenia te zostały sformułowane wyłącznie w wytycznych wydanych przez NCCN. Entrektytib (Rozlytrek®) jest lekiem, który został zarejestrowany w UE w dwóch wskazaniach: leczenie guzów litych z fuzją genu NTRK (u dorosłych i dzieci tylko od 12 r.ż.) oraz leczenie dorosłych chorych na NDRP z ROS1+ [EMA Rozlytrek 2020]. Zgodnie z zapisami Ustawy o Funduszu Medycznym, AOTMiT ustaliła i opublikowała wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności [Wykaz WPI] na dzień 26 lutego 2021 r., w którym znalazł się również entrektytib. Larotrektytib, pomimo tego samego wskazania rejestracyjnego, ze względów formalnych nie znalazł się na Wykazie WPI – został on zarejestrowany przed 1 stycznia 2020 roku, podczas gdy na Wykazie WPI mogły znaleźć się wyłącznie substancje zarejestrowane po 1 stycznia 2020 roku.

Ze względu na fakt, iż są to interwencje innowacyjne a ich obecność w schematach terapeutycznych jest ściśle związana z wykonaniem testu na obecność fuzji genu NTRK obecnie jako alternatywne dla analizowanej interwencji opcje postępowania należy rozpatrywać wyłącznie te terapie, które pozycjonowane są w wytycznych na końcowych liniach leczenia lub dla danego rodzaju guzów litych nie istnieje standardowe leczenie po

zastosowaniu wszystkich dostępnych obecnie możliwości terapii, gdyż to one stanowią aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 5.
Charakterystyka leków wybranych jako komparatory dla larotrektynbu

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

T	E	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-

T	E	-	-	-	T	-
	+	+	+	+	+	
+	+	+	+	+	+	+

T	I	-	-	-	-	-
<p>W</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>

T	I	-	-	-	-	-

T	I	—	—	—	—	—
			<p>—</p> <p>—</p> <p>—</p>			
<p>—</p> <p>—</p>	<p>—</p> <p>—</p>	<p>—</p> <p>—</p> <p>—</p>	<p>—</p> <p>—</p> <p>—</p>	<p>—</p> <p>—</p> <p>—</p>	<p>—</p> <p>—</p>	<p>—</p>

T	I	-	-	-	-	-
		-	-	-		

T	I	—	—	—	—	—
			<p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p>			
<p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p>	<p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p>	<p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p>	<p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p>	<p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p>	<p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p>	<p>—</p>

T	I	-	-	-	-	-
			-	-		
-	-	-	-	-	-	-

T	E	-	-	-	-	-
<p>1</p>	<p>2</p>	<p>3</p>	<p>4</p>	<p>5</p>	<p>6</p>	<p>7</p>
<p>8</p>	<p>9</p>	<p>10</p>	<p>11</p>	<p>12</p>	<p>13</p>	<p>14</p>

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

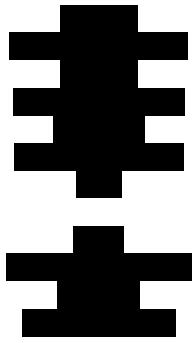
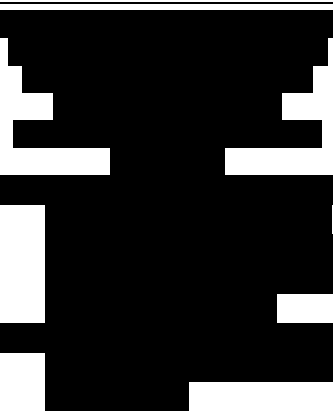

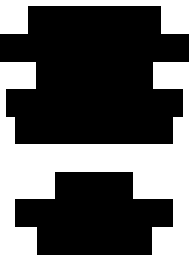

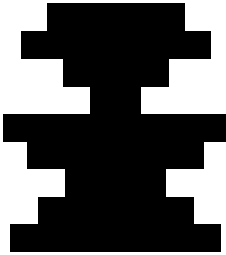
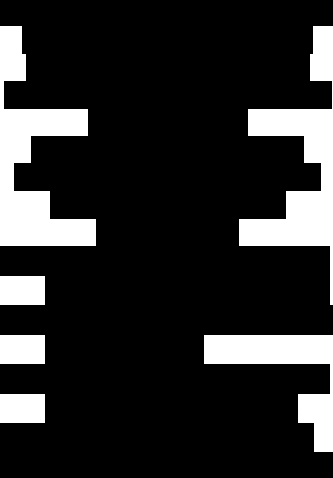
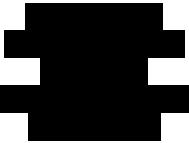

T	I	-	-	-	-	-
				-		
-	-	-	-	-	-	-

T	I	-	-	-	-	-

T	I	-	-	-	-	-
		-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-

T	I	-	-	-	-	-
		-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-

T	I	-	-	-	-	-
<p>I</p>	<p>I</p>	<p>I</p>	<p>I</p>	<p>I</p>	<p>I</p>	<p>I</p>

T	W	—	—	—	—	—
						
						

T	I	-	-	-	-	-
		-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-

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

T	E	-	-	-	-	-
-	+	-	-	-	-	
-	+	-	-	-	-	-

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

T	I	-	-	-	-	-
<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>+</p>	<p>-</p>

T	E	-	-	-	-	-
			-	-		
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-

T	E	-	-	-	E	T
	-	-	-	-	-	

T	E	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-

T	E	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	
-	-	-	-	-	-	-

T	I	-	-	-	-	-
					-	
-	-	-	-	-	-	-

T	I	-	-	-	-	-

T	I	-	-	-	-	-
<p>W</p>	<p>W</p>	<p>W</p>	<p>W</p>	<p>W</p>	<p>W</p>	<p>W</p>

T	I					
<p>W</p>	<p>+</p>	<p></p>	<p></p>	<p></p>	<p></p>	<p></p>
<p></p>	<p></p>	<p></p>	<p></p>	<p></p>	<p></p>	<p></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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

*analizowany lek finansowany we wskazaniu poza wskazaniem rejestracyjnym

6 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla larotrektyntibu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- jakość życia związana z chorobą (czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- przeżycie wolne od progresji choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby);
- przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);
- odpowiedź na leczenie (częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, obecność choroby resztkowej);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Punkty końcowe stosowane w analizowanym wskazaniu powinny uwzględniać mechanizm działania leku i czynniki biologiczne wyrażone w rodzaju guza i jego patogeniczności. Wraz ze wzrostem liczby i złożoności nowych leków stosowanych w terapii celowanej i biologicznej, interpretacja dowodów naukowych staje się wieloaspektowa [Hess 2019]. W przypadku chorych z guzami wykazującymi fuzję genu NTRK spełniających kryteria leczenia larotrektytibem zazwyczaj spodziewane jest pojawienie się komplikacji w trakcie leczenia, wystąpienie objawów związanych z rozrostem guza, rozprzestrzenianie się przerzutów, prawdopodobne jest obniżenie jakości życia, brak leczenia mogącego spowodować złagodzenie progresji choroby i wystąpienie pożądaných efektów klinicznych. Punkty końcowe, oceniające działanie larotrektytibu koncentrują się na ocenie odpowiedzi na leczenie (w tym na czasie trwania tej odpowiedzi), ocenie wpływu leczenia na redukcję objawów, spowolnienie lub zatrzymanie choroby, złagodzeniu objawów, wydłużeniu czasu przeżycia oraz na poprawie jakości życia związanej ze zdrowiem. Punkty końcowe oceniane w niniejszej analizie są powszechnie stosowane w onkologicznych badaniach klinicznych i obejmują:

- całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi (ocena badacza) (ORR);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- najlepszą ogólną odpowiedź na leczenie (BOR);
- odsetek korzyści klinicznych (CBR);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS) [EPAR 2019, STA NICE 2019].

Pierwszorzędownym punktem końcowym w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu NTRK jest ORR (ang. *overall response rate* – całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi). ORR stosowany jest często jako zastępczy punkt końcowy (ang. *surrogate endpoint*) w procesach mających na celu uzyskanie zgody na zatwierdzenie terapii ukierunkowanej na leczenie ciężkich lub zagrażających życiu chorób, w przypadkach kiedy wnioskowana terapia przynosi większe korzyści kliniczne w porównaniu z aktualnie dostępną terapią lub w przypadku braku alternatywnego leczenia. ORR jest wykorzystywany w codziennej praktyce klinicznej i umożliwia przeprowadzenie oceny stanu chorego zwłaszcza w przypadkach, w których znaczące i długotrwałe zmniejszenie rozmiaru guza jest istotne klinicznie. U chorych z guzami opornymi na leczenie, dla których nie jest dostępna odpowiednia terapia, w celu oceny ORR wskazane jest prowadzenie badań jednoramiennych

(np. rejestrację imatynibu w leczeniu guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) oparto na wykazaniu wyższego ORR [STA NICE 2019]).

Standardowym punktem końcowym ocenianym w badaniach dotyczących nowotworów jest OS (ang. *overall survival* – przeżycie całkowite), czyli czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny. Jest to najbardziej klinicznie istotny punkt końcowy, gdyż zwiększenie przeżywalności chorych jest celem każdej nowej terapii onkologicznej. W zakresie terapii guzów litych nazywany jest złotym standardem skuteczności [Johnson 2015]. Ponadto, zgon (w odniesieniu do OS) jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem [CDiBER 2018].

Głównym ograniczeniem zastosowania OS jako punktu końcowego jest to, że jego ocena może wymagać długotrwałego okresu obserwacji w celu zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń do sformułowania wniosków dotyczących istotności statystycznej. Dodatkowo długotrwały okres obserwacji w badaniach prowadzonych na dużych próbach wiąże się ze stosowaniem przez chorych kolejnych terapii nowotworowych, które mogą mieć potencjalny wpływ na analizę OS [CDiBER 2018]. Wynik OS może więc nie być bezpośrednio związany z zastosowaniem badanej terapii, gdyż chorzy po wystąpieniu progresji choroby mogą stosować różne schematy terapeutyczne, inne niż badana interwencja. Zastosowanie OS wymaga prowadzenia dłuższej obserwacji niż w przypadku innych punktów końcowych [STA NICE 2019].

Zastosowanie OS jako punktu końcowego w badaniach klinicznych jest także ograniczone charakterystyką chorych i metodyką badania, co może wpłynąć na interpretację wyników. Ocena OS u chorych biorących udział w badaniu klinicznych zakwalifikowanych do grupy eksperymentalnej może zostać obciążona błędem wynikającym ze zmiany przydziału do badanych grup – w przypadku wystąpienia progresji choroby, chorzy zakwalifikowani do grupy kontrolnej zostają dołączeni do grupy eksperymentalnej [Tinazzi 2013]. Dodatkowo utrudnieniem związanym z analizą OS w kontekście chorych z guzami litymi jest możliwość wystąpienia zgonu z przyczyn pozanowotworowych [McKee 2010].

Kolejnym, powszechnie stosowanym, punktem końcowym w badaniach dla wielu nowych leków stosowanych w różnych typach nowotworów jest PFS (ang. *progression free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby). PFS jest pierwszorzędowym punktem końcowym w większości badań przeprowadzanych na populacji chorych z guzami litymi, chociaż w przypadku badań fazy III wymagane jest zazwyczaj zastosowanie parametru OS [Tinazzi

2013]. Na powszechność stosowania PFS wpływają czynniki kliniczne, takie jak mniejsze, w porównaniu do OS, prawdopodobieństwo obciążenia błędem wynikającym z przyjmowania innej terapii po zakończeniu leczenia analizowanym lekiem, czy sama konstrukcja PFS, będąca bardziej odpowiednia dla oceny terapii celowanych niż ma to miejsce w przypadku analizy odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo, w celu obliczenia PFS potrzeba znacznie krótszego czasu do wystąpienia określonej liczby zdarzeń w porównaniu z innymi punktami końcowymi. Ograniczeniami związanymi z zastosowaniem PFS jako punktu końcowego są interpretacja definicji PFS, błąd pomiaru, możliwa tendencyjność obserwatora (ang. *observer bias*), harmonogram przeprowadzania oceny oraz obecność brakujących lub niekompletne dane [Korn 2013].

Zgodnie z definicjami, OS i PFS są ze sobą powiązane, ponieważ OS składa się z PFS i z przeżycia po progresji choroby. Związek ten nie jest jednak jednakowy w różnych jednostkach chorobowych. W części nowotworów, takich jak zaawansowany rak jelita grubego i zaawansowany rak jajnika, istnieje silna korelacja między tymi dwoma punktami końcowymi, podczas gdy w innych guzach litych, takich jak: mięsak, zaawansowany rak piersi, rak prostaty i NDRP, związek ten jest mniej wyraźny. Zależność występująca między OS i PFS jest bardziej złożona w przypadku analizy terapii celowanych i biologicznych, w związku z czym konieczna jest właściwa interpretacja ich wartości. Jak wykazały badania, działanie niektórych leków stosowanych w terapii celowanej i immunologicznej charakteryzowało się względnie niską poprawą PFS, a znaczącą poprawą OS [Hess 2019].

Punktem końcowym ocenianym w niniejszej analizie jest także BOR (ang. *best overall response* – najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie), potwierdzona odpowiedzią na leczenie sklasyfikowaną jako CR (ang. *complete response* – odpowiedź całkowita) lub PR (ang. *partial response* – częściowa odpowiedź) wg kryteriów RECIST i RANO [EPAR 2019]. W populacji chorych na guzy lite odpowiedź na leczenie oceniana jest na podstawie zmiany w rozmiarze guza – jego powiększenie rozumiane jest jako progresja choroby, a redukcja rozmiarów jako odpowiedź na leczenie. W przypadku badań randomizowanych BOR definiowany jest jako najlepsza odpowiedź spośród wszystkich uzyskanych odpowiedzi na leczenie (CR lepszy niż PR, który jest lepszy niż SD (ang. *stable disease* – stabilizacja choroby)). W przypadku badań nierandomizowanych, które są często wykonywane w przypadku rzadkich chorób onkologicznych, takich jak guzy wykazujące fuzję genu NTRK, w celu wykorzystania BOR jako punktu końcowego odpowiedź na leczenie musi być potwierdzona upływem określonego czasu, którego długość należy zdefiniować w protokole danego badania [Tinazzi 2013]. U

chorych, u których potwierdzono BOR, możliwe jest określenie kolejnych punktów końcowych – DOR (ang. *duration of response* – czas trwania odpowiedzi) i CBR (ang. *clinical benefit rate* – odsetek korzyści klinicznej). DOR rozumiany jest jako czas trwania BOR, którego granicą jest odnotowanie nawrotu lub progresji choroby lub też śmierć chorego. CBR, u chorych z BOR potwierdzonym CR, PR lub SD, definiowany jest jako odsetek chorych osiągających korzyść kliniczną trwającą co najmniej 16 tygodni od czasu rozpoczęcia leczenia LAR [EPAR 2019].

Wszystkie oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa larotrektytynu przeprowadzono przy użyciu standardowo stosowanych zmiennych i metod wykorzystywanych w onkologicznych badaniach klinicznych. Narzędzia te uznawane są za trafne, wiarygodne, dokładne oraz odpowiednie do stosowania w praktyce klinicznej, w tym także podkreśla się ich zastosowanie w NHS. Ocenę skuteczności larotrektytynu w leczeniu guzów litych wykazujących fuzję genu NTRK przeprowadzono w oparciu o techniki obrazowania, takie jak: tomografia komputerowa (CT), pozytronowa tomografia emisyjna (PET) i/lub obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Odpowiedź guza na leczenie oceniana została przy użyciu kryteriów RECIST w wersji 1.1 lub kryteriów RANO, odpowiednio dla guzów litych z wyłączeniem guzów OUN i dla guzów OUN [STA NICE 2019].

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7 Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem 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* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8 Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz nie mają zadowalających opcji leczenia.

W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji niezbędnych do

przeprowadzenia uzupełniającej analizy bezpieczeństwa LAR oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS określonym w poniższej tabeli.

Tabela 11.
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.	Niezgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	Larotrektyrib (Vitrakvi®) Dawkowanie zgodnie z ChPL Vitrakvi®: <i>Dorośli:</i> 100 mg dwa razy na dobę, do wystąpienia progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. <i>Dzieci i młodzież:</i> 100 mg/m ² dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę, do wystąpienia progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.	Niezgodna z kryteriami włączenia
Komparatory¹⁰⁶	Dowolny Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
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	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)	Niezgodne z kryteriami włączenia
	Publikacje w językach: polskim, angielskim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski

¹⁰⁶ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne	Abstrakty konferencyjne
Etap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną 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 leków¹⁰⁷ (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie

¹⁰⁷ 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

analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla larotrektytibu stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne są następujące badania:

- 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).

Wymienione badania najprawdopodobniej będą mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

Ze względu na fakt, iż są to badania jednoramienne, w celu umożliwienia porównania analizowanej interwencji z komparatorami niezbędne będzie przeprowadzenie serii przeglądów systematycznych oddzielnie dla komparatorów. Wyniki odnalezionych w wyniku tego przeglądu badań zostaną zestawione w wynikami uzyskanymi z badań dla larotrektytibu.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Vitrakvi® (larotrektytib) w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz nie mają zadowalających opcji leczenia, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności larotrektytibu względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [Ustawa 2011]* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r. [Rozporządzenie MZ 2021]*.

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Wnioskodawcę. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Vitrakvi® (larotrektytib) w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz nie mają zadowalających opcji leczenia, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek

stosowany w ramach *Programu Lekowego*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Vitrakvi® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych larotrektytibu w przedstawionym wskazaniu.

9 Załączniki

9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 12.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 4.1

10 Spis tabel

Tabela 1. Receptory neurotrofinowe <i>NTRK</i> kontrolujące poszczególne funkcje układu nerwowego	13
Tabela 2. Fuzje genów <i>NTRK</i> z poszczególnymi partnerami skutkujące powstaniem danych rodzajów guzów	14
Tabela 3. Kryteria odpowiedzi na leczenie w badaniach klinicznych	31
Tabela 4. Kryteria służące do oceny progresji choroby i odpowiedzi na leczenie (RECIST, RANO oraz McDonald)	34
Tabela 5. Częstość występowania fuzji genu <i>NTRK</i> w poszczególnych typach histologicznych guzów litych (wyniki uzyskane na podstawie analizy rekordów chorych z bazy danych FoundationCORE®)	38
Tabela 6. Częstość występowania poszczególnych rodzajów guzów spowodowanych fuzją genów <i>NTRK</i>	41
Tabela 7. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin	47
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Vitrakvi®	94
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla larotrektyntibu wydanych przez zagraniczne organizacje	102
Tabela 10. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	116
Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	167
Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	173

11 Spis rysunków

Rysunek 1. Schematyczne przedstawienie fuzji między genem <i>NTRK</i> i genem partnerskim	19
Rysunek 2. Schemat diagnostyczny zaproponowany przez ESMO	28

12 Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Amatu 2016	Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S., <i>NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types</i> , ESMO Open 2016,1: e000023
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2019_PL: rak jelita grubego	Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian do programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/090/RPT/OT.4320.4.2019_PL_C18-C20.pdf (data dostępu: 26.02.2021 r.)
Argani 2000	Argani P, Fritsch M, Kadkol SS, Schuster A, Beckwith JB, Perlman EJ. <i>Detection of the ETV6-NTRK3 chimeric RNA of infantile fibrosarcoma/cellular congenital mesoblastic nephroma in paraffin-embedded tissue: application to challenging pediatric renal stromal tumors</i> , Mod Pathol. 2000, 13 (1): 29–36
Barr 2016	Barr F.G., <i>Fusion genes in solid tumors: the possibilities and the pitfalls</i> , Expert Rev Mol Diagn 2016, 16(9): 921–923
Baza danych HUGO	Baza danych HUGO, https://www.genenames.org/tools/search/#!/all?query=SQSTM1 (data dostępu: 26.02.2021 r.)
Best 2017	Pod red. Leonard D.G.B., <i>Molecular Pathology in Clinical Practice. Second Edition, Chapter 2: Molecular Pathology Methods</i> , 2017
Bongarzone 1998	Bongarzone I., Vigneri P., Mariani L. i in., <i>RET/NTRK1 Rearrangements in Thyroid Gland Tumors of the Papillary Carcinoma Family: Correlation with Clinicopathological Features</i> , Clinical Cancer Research 1998, Vol. 4, 223-228
Bourgeois 2000	Bourgeois J.M., Knezevich S.R., Mathers J.A., i in. <i>Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors</i> , Am J Surg Pathol 2000, 24 (7): 937–946
Bubendorf 2016	Bubendorf L., Büttner R., Al-Dayel F. i in., <i>Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations</i> , Virchows Arch 2016, 469(5) :489–503
Büchler 2020	Büchler T., Dunder P., Fínek J. i in., <i>Practical guide for testing and targeted therapy of adults with solid tumours harbouring the NTRK gene fusion in routine clinical practice</i> , 2020
CDiBER 2018	Center for Drug Evaluation and Research (CDER) , Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , Food and Drug Administration 2018
Chen 2019	Chen E.Y., Raghunathan V., Prasad V., <i>An Overview of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Based on the Surrogate End Point of Response Rate</i> , JAMA Intern Med 2019, 179(7): 915–921
Chinot 2013	Chinot O.L., Macdonald D.R., Abrey L.E. i in., <i>Response assessment criteria for glioblastoma: practical adaptation and implementation in clinical trials of antiangiogenic therapy</i> , Curr Neurol Neurosci Rep. 2013;13(5): 347
ChPL Vitakvi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitakvi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitakvi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 26.02.2021 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
	[REDACTED]
+	[REDACTED]
+	[REDACTED]
+	[REDACTED]
+	[REDACTED]
+	[REDACTED]
+	[REDACTED]
+	[REDACTED]
+	[REDACTED]

Referencja	Opis bibliograficzny
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Referencja	Opis bibliograficzny
+	[Redacted]
+	[Redacted]
-	[Redacted]
+	[Redacted]
-	[Redacted]
-	[Redacted]
+	[Redacted]
-	[Redacted]
-	[Redacted]
-	[Redacted]
+	[Redacted]
+	[Redacted]
Chukwueke 2018	Chukwueke U.N., Wen P.Y., <i>Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice</i> , CNS Oncol 2019, 8(1), CNS28
Church 2018	Church AJ., Calicchio M.L., Nardi V. i in., <i>Recurrent EML4-NTRK3 fusions in infantile fibrosarcoma and congenital mesoblastic nephroma suggest a revised testing strategy</i> , Modern Pathology 2018, 31(3): 463– 473
Cocco 2018	Cocco E., Scaltriti M., Dilon A., <i>NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy</i> , Nat Rev Clin Oncol 2018, 15(12): 731–747

Referencja	Opis bibliograficzny
Damodaran 2017	Damodaran S., Berger M.F., Roychowdhury S., <i>Clinical Tumor Sequencing: Opportunities and Challenges for Precision Cancer Medicine</i> , Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015: e175–e182
Davies 2018	Davies K.D., Le A.T., Sheren J. i in., <i>Comparison of molecular testing modalities for detection of ROS1 rearrangements in a cohort of positive patient samples</i> , J Thorac Oncol 2018, 13(10): 1474–1482
Dziadziuszko 2015	Dziadziuszko R., Zyśk R., <i>Rak płuca — korzyści kliniczne leczenia inhibitorami ALK w świetle ograniczeń ekonomicznych w Polsce</i> , Onkol Prakt Klin Edu 2015, 1(1):54-64
de Lartigue 2017	de Lartigue J., <i>TRK Inhibitors Advance Rapidly in “Tumor-Agnostic” Paradigm</i> , OncologyLive 2017, Vol. 18, No. 15, https://www.onclive.com/publications/oncology-live/2017/vol-18-no-15/trk-inhibitors-advance-rapidly-in-tumoragnostic-paradigm (data dostępu: 05.03.2020 r.)
Duncan 2019	Duncan D.J., Vandenberghe M.E., Scott M.L.J., Barker C., <i>Fast fluorescence in situ hybridisation for the enhanced detection of MET in non-small cell lung cancer</i> , PLoS ONE 14(10): e0223926
EMA Rozlytrek 2020	Decyzja CHMP w sprawie rejestracji produktu leczniczego Rozlytrek® https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/rozlytrek#opinion-section (data dostępu : 26.02.2021 r.)
EPAR 2019	European Medicines Agency, <i>Assessment report, VITRAKVI. International non-proprietary name: larotrectinib</i> , 2019
Farago 2017	Farago A.F., Azzoli C.G., <i>Beyond ALK and ROS1: RET, NTRK, EGFR and BRAF gene rearrangements in non-small cell lung cancer</i> , Transl Lung Cancer Res 2017, 6(5): 550–559
Ferrari 2012	Ferrari A, Orbach D, Sultan I, Casanova M, Bisogno G. <i>Neonatal soft tissue sarcomas</i> , Semin Fetal Neonatal Med. 2012 Aug;17(4):231–238
Gambella 2020	Gambella A., Senetta R., Collemi G. i in., <i>NTRK Fusions in Central Nervous System Tumors: A Rare, but Worthy Target</i> , J. Mol. Sci. 2020, 21(3), 753
Garnett 2013	Garnett S.A., Martin M., Jerusalem G. i in., <i>Comparing duration of response and duration of clinical benefit between fulvestrant treatment groups in the CONFIRM trial: application of new methodology</i> , Breast Cancer Res Treat 2013, 138: 149–155
Gatalica 2018	Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., Vranic S., <i>Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions</i> , Modern Pathology 2019, 32: 147–153
Greco 2010	Greco A., Miranda C., Pierotti M.A., <i>Rearrangements of NTRK1 gene in papillary thyroid carcinoma</i> , Molecular and Cellular Endocrinology 321, 2010; 44–49
Hechtman 2017	Hechtman, J. F., Benayed R., Hyman D.M. i in., <i>Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions</i> , Am. J. Surg. Pathol. 2017, 41: 1547–1551
Hess 2019	Hess L., Brnabic A., Mason O. i in. <i>Relationship between Progression-free Survival and Overall Survival in Randomized Clinical Trials of Targeted and Biologic Agents in Oncology</i> , J Cancer 2019;10(16): 3717-3727
Higgins 2011	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> , Cochrane, 2019, www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 26.02.2021 r.)
Horak 2016	Horak P., Fröhling S., Glimm H., <i>Integrating next-generation sequencing into clinical oncology: strategies, promises and pitfalls</i> , ESMO Open 2016, 1: e000094
Hsiao 2019	Hsiao S.J., Zehir A., Sireci A.N., Aisner D.L., <i>Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy</i> , The Journal of Molecular Diagnostics 2019, Vol. 21, No. 4

Referencja	Opis bibliograficzny
Johnson 2015	Johnson P., Greiner W., Al-Dakkak I., Wagner S., <i>Which Metrics Are Appropriate to Describe the Value of New Cancer Therapies?</i> , Biomed Res Int. 2015; 2015:865101.
Jørgensen 2019	Jørgensen J. T., <i>A paradigm shift in biomarker guided oncology drug development</i> , Ann Transl Med. 2019, 7(7):148
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 26.02.2021 r.)
Kheder 2018	Kheder E.S., Hong D.S., <i>Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins</i> , Clin Cancer Res 2018, 24(23): 5807–14
Klein 1994	Klein R., Silos-Santiago I., Smeyne R. i in., <i>Disruption of the neurotrophin-3 receptor gene trkC eliminates Ia muscle afferents and results in abnormal movements</i> , Nature 1994, Vol.368
Kogan 2008	Kogan A.J., <i>Translating Cancer Trial Endpoints Into the Language of Managed Care</i> , Biotechnology Healthcare 2008
Korn 2015	Korn R., Crowley J., <i>Overview: Progression-Free Survival as an Endpoint in Clinical Trials with Solid Tumors</i> , Clin Cancer Res. 2013; 19(10): 2607–2612
Kummar 2018	Kummar S., Lassen U.N., <i>TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy</i> , Targeted Oncology 2018, 13: 545–556
Lange 2018	Lange A.M., Lo H-W., <i>Inhibiting TRK Proteins in Clinical Cancer Therapy</i> , Cancers 2018, 10, 105
MacDonald 1990	MacDonald D.R., Cascino T.L., Schold S.C., Cairncross G., <i>Response Criteria for Phase II Studies of Supratentorial Malignant Glioma</i> , J Clin Oncol 1990, 8: 1277–1280
Marchio 2019	Marchio C., Scaltriti M., Ladanyi M. i in., <i>ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research</i> , Ann Oncol. 2019, 30(9):1417-1427
McKee 2010	McKee A.E., Farrell A.T., Pazdur R., Woodcock J., <i>The Role of the U.S. Food and Drug Administration Review Process: Clinical Trial Endpoints in Oncology</i> , The Oncologist 2010, 15(suppl 1): 13–18
Nakagawara 2001	Nakagawara A., <i>Trk receptor tyrosine kinases: A bridge between cancer and neural development</i> , Cancer Letters 2001, 169: 107–114
NCI Dictionary	National Cancer Institute, https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/objective-response (data dostępu: 26.02.2021 r.)
NICE 2020	National Institute for health and Care Excellence, <i>Appraisal consultation document Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours</i> , 2020
Osterlund 2016	Osterlund, P., Sorbye, H., Pfeiffer, P. i in., <i>Drug costs and benefits of medical treatments in high-unmet need solid tumours in the Nordic countries</i> , Journal of Cancer Policy 2016, 7
Overbergh 2003	Overbergh L., Giulietti A., Valckx D. i in., <i>The Use of Real-Time Reverse Transcriptase PCR for the Quantification of Cytokine Gene Expression</i> , Journal of Biomolecular Techniques 2003, 14: 33–43
Pacheco 2018	Pacheco J.M., Gao D., Smith D. I in., <i>Natural history and factors associated with overall survival in stage IV ALK-rearranged non-small cell lung cancer</i> , J Thorac Oncol. 2018, 14(4): 691–700
Park 2019	Park J.H.H., Siden E., Zoratti M.J., i.in., <i>Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols</i> , Park et al. Trials (2019) 20:572
Penault-Llorca 2019	Penault-Llorca F., Rudzinski E.R., Sepulveda A.R., <i>Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer</i> , J Clin Pathol 2019, 72: 460–467

Referencja	Opis bibliograficzny
<i>Płużański 2014</i>	Płużański A., <i>Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1</i> , Nowotwory. Journal of Oncology 2014, vol 64, nr 4: 331–335
<i>PTOK 2019</i>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, red. Potemski P., Polkowski W., <i>Nowotwory układu pokarmowego</i> , 2019
<i>PTOK 2019a</i>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, red. Kawecki A., Nawrocki S., <i>Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi</i> , 2019
<i>PTOK 2019b</i>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, red. Krzakowski M., Jassen J., <i>Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia</i> , 2019
<i>PTOK 2019c</i>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, red. Jassen J., Krzakowski M., <i>Rak piersi</i> , 2019
<i>Rozporządzenie MZ 2021</i>	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
<i>Rudziński 2018</i>	Rudzinski E.R., Lockwood C.M., Stohr B.A. i in., <i>Pan-Trk Immunohistochemistry Identifies NTRK Rearrangements in Pediatric Mesenchymal Tumors</i> , Am J Surg Pathol 2018, 42: 927–935
<i>Rusch 2018</i>	Rusch M., Nakitandwe J., Shurtleff S. i in., <i>Clinical cancer genomic profiling by three-platform sequencing of whole genome, whole exome and transcriptome</i> , Nature Communications 2018, 9: 3962
<i>Schram 2017</i>	Schram A.M., Chang M.T., Jonsson P., Drilon A., <i>Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance</i> , Nature Reviews. Clinical Oncology 2017, Vol. 14: 735–748
<i>Szczeklik 2018</i>	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
<i>Serrati 2016</i>	Serrati S., De Summa S., Pilato B., i in., <i>Next-generation sequencing: advances and applications in cancer diagnosis</i> , Onco Targets Ther, 2016, 9:7355–7365
<i>Skaper 2008</i>	Skaper S.D., <i>The Biology of Neurotrophins, Signalling Pathways, and Functional Peptide Mimetics of Neurotrophins and their Receptors</i> , CNS & Neurological Disorders – Drug Targets 2008, 7: 46–62
<i>Smeyne 1994</i>	Smeyne R.J., Klein R., Schnapp A. i in., <i>Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted Trk/NGF receptor gene</i> , Nature 1994, 368: 64–68
<i>Stransky 2014</i>	Stransky N., Cerami E., Schalm S. i in., <i>The landscape of kinase fusions in cancer</i> , Nature Communications 2014, 5: 48–46
<i>Texido 2018</i>	Teixidó C., Giménez-Capitán A., Molina-Vila M.Á., i in., <i>RNA analysis as a tool to determine clinically relevant gene fusions and splice variants</i> , Arch Pathol Lab Med 2018, 142(4): 474–479
<i>Tinazzi 2013</i>	Tinazzi A., <i>Efficacy endpoints in Oncology</i> , PhUSE 2013, Paper IS01
<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</i> , Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
<i>Ustawa o Funduszu Medycznym</i>	Ustawa z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym, Dz.U. 2020 poz. 1875
<i>Vaishnavi 2015</i>	Vaishnavi A., Le A.T., Doebele R.C., <i>TRKking Down an Old Oncogene in a New Era of Targeted Therapy</i> , Cancer Discov 2014, 5(1): 25–34
<i>Vokuhl 2017</i>	Vokuhl C., Nourkami-Tutdibi N., Furtwängler R. i in., <i>ETV6–NTRK3 in congenital mesoblastic nephroma: A report of the SIOP/GPOH nephroblastoma study</i> , Pediatr Blood Cancer 2018, 65: e26925

Referencja	Opis bibliograficzny
Wen 2010	Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A. i in., <i>Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group</i> , J Clin Oncol 2010, 28: 1963–1972
Westphalen 2021	Westphalen C.B., Krebs M.G., Le Tourneau C., I in., Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. NPJ Precis Oncol. 2021 Jul 20;5(1):69. doi: 10.1038/s41698-021-00206-y. Erratum in: NPJ Precis Oncol. 2021 Sep 17;5(1):86
Wong 2018	Wong D., Yip S., Sorensen P.H., <i>Methods for Identifying Patients with Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Fusion Cancer</i> , Pathology & Oncology Research 2018
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Wykaz produktów leczniczych nierefundowanych w ramach RDTL	Wykaz produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych na dzień 18 lutego 2021 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r (data dostępu: 01.03.2021 r.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Wykaz WPI	Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r., https://www.aotm.gov.pl/media/2021/02/2021-02-26-BP.425.1.2021-Wykaz-TLI.pdf (aotm.gov.pl) (data dostępu: 01.03.2021 r.)
Yates 2018	Yates L.R., Seoane J., Le Tourneau C. i in., <i>The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary</i> , Annals of Oncology 2018, 29: 30–35
Zarządzenie Prezesa NFZ 2021	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 28/2021/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
Zlecenie MZ 2020 Vitrakvi	Zlecenie MZ z kwietnia 2020 roku na zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vitrakvi®, (larotrectinibum, roztwór doustny, 20 mg/ml) we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozianej https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6680-zlecenie-78-2020 (data dostępu: 26.02.2021 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AOTMiT 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 30/2020 z dnia 26 maja 2020 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozianej</i> , Warszawa 2020
AOTMiT 2020_b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 99/2020 z dnia 4 września 2020 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</i> , Warszawa 2020
AOTMiT 2020_c	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 95/2020 z dnia 28 grudnia 2020 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem</i> , Warszawa 2020
CADTH 2019	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>Larotrectinib (Vitrakvi) NTRK+ solid tumours – pERC Final Recommendation</i> , 2019 (data dostępu: 26.02.2021 r.)
CADTH 2021	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>Larotrectinib (Vitrakvi), Reimbursement recommendation</i> , 2021 (data dostępu: 10.10.2021 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
G-BA 2020	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Larotrectinib (Solide Tumore, neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, histologieunabhängig), Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/502/#english (data dostępu: 10.10.2021 r.)
HAS 2020	Haute Autorité de santé, <i>Larotrectinib</i> , 2020 (data dostępu: 05.02.2021 r.)
HAS 2021	Haute Autorité de santé, <i>Larotrectinib</i> , 2021 (data dostępu: 10.10.2021 r.)
NICE 2020	National Institute for health and Care Excellence, <i>Appraisal consultation document Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours</i> , 2020 (data dostępu: 26.02.2021 r.)
ESMO 2018	European Society for Medical Oncology, <i>Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , 2018
ESMO 2019	European Society for Medical Oncology, <i>Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - eUpdate</i> , 2019
ESMO 2018	European Society for Medical Oncology, <i>Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS</i> , 2018
ESMO 2019	European Society for Medical Oncology, <i>Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , 2019
ESMO 2018	European Society for Medical Oncology, <i>Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , 2018
ESMO 2017	European Society for Medical Oncology, <i>Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , 2017
ESMO 2020	European Society for Medical Oncology, <i>Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - eUpdate</i> , 2020
ESMO 2019	European Society for Medical Oncology, <i>Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , 2019
ESMO 2018	European Society for Medical Oncology, <i>Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , 2018
ESMO 2016	European Society for Medical Oncology, <i>Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , 2016
ESMO 2020	European Society for Medical Oncology, <i>5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)</i> , 2020
ESMO 2015	European Society for Medical Oncology, <i>Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , 2015
ESMO 2019	European Society for Medical Oncology, <i>Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - eUpdate</i> , 2019
ESMO 2018	European Society for Medical Oncology, <i>Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , 2018
ESMO 2014	European Society for Medical Oncology, <i>High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , 2014
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Soft Tissue Sarcoma, Version 6.2019</i> , 2020
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Head and Neck Cancers, Version 1.2021</i> , 2020

Referencja	Opis bibliograficzny
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Colon Cancer, Version 1.2020, 2019</i>
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Thyroid Cancer, Version 2.2019, 2019</i>
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2020, 2020</i>
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cutaneous Melanoma, Version 1.2021, 2020</i>
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Bone Cancer, Version 1.2020, 2020</i>
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Hepatobiliary Cancers, Version 4.2019, 2019</i>
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer, Version 1.2021, 2021</i>
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, 2020</i>
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2021, 2020</i>
Zlecenie MZ 2020 Vitrakvi	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 30/2020 z dnia 26 maja 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Vitrakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej</i>
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Central Nervous System Cancers, Version 3.2019, 2019</i>
PTOK 2017	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych, 2017</i>
PTOK 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych u dorosłych, 2014</i>
PTOK 2015	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Nowotwory układu pokarmowego, 2015</i>
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego, 2013</i>
PTOK 2019	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, 2019</i>
PTOK 2019	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Czerniaki skóry, 2019</i>
PTOK 2018	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Mięsaki kości, 2018</i>
PTOK 2018	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Rak piersi, 2018</i>
PTOK 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, 2014</i>
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Nowotwory kobiecego układu płciowego, 2013</i>
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Nowotwory układu moczowo-płciowego, 2013</i>
PTOK 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, 2014</i>