



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Vitrakvi (larotrectinibum)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu
receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.42.2021

Data ukończenia: 9 listopada 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bayer Sp. z o.o. .

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer Sp. z o.o. .

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

5-FU	5- Fluorouracyl
ABC	zaawansowany rak piersi (ang. <i>advanced breast cancer</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
ATC	anaplastyczny rak tarczycy (ang. <i>anaplastic thyroid cancer</i>)
ATP	adenozyno-trifosforan
b.d.	brak danych
BID	dwa razy dziennie
BOR	najlepsza obiektywna odpowiedź (ang. <i>best overall response</i>)
BRAF	protoonkogenna kinaza serynowo-treoninowa (ang. B-Raf Proto-oncogene, Serine/Threonine Kinase)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
BuMel	busulfan/melphalan
CAPOX	schemat kapecytabina + oksaliplatyna
CCA	rak dróg żółciowych (łac. <i>cholangiocarcinoma</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT/CTH	chemioterapia
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
CS	chrzęstniakomięsak (łac. <i>chondrosarcoma</i>)
CSR	Clinical Study Report
CT	tomografia komputerowa
CTCAE	powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CYP3A4	cytochrom 3A4
CZN	cena zbytu netto
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DSRCT	desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (ang. <i>desmoplastic small round cell tumor</i>)
DTC	zróżnicowany rak tarczycy (ang. <i>differentiated thyroid cancer</i>)
DWI	obrazowanie zależne od dyfuzji (ang. <i>diffusion-weighted imaging</i>)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ES	mięsak Ewinga (ang. <i>Ewing sarcoma</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology

EQ-5D	europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach (ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>)
FACES	kwestionariusz składający się z 62 twierdzeń, do których badany ustosunkowuje się w skali pięciostopniowej, od całkowicie się nie zgadzam do całkowicie się zgadzam (ang. <i>Flexibility and Cohesion Evaluation Scales</i>)
FDA	Food and Drug Administration
FOLFIRINOX	schemat: fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan + oksaliplatyna
FOLFOX	schemat: leukoworyna + fluorouracyl + oksaliplatyna
G-BA	G-BA – Gemeinsamer Bundesausschluss
GCB	gemcytabina
GCTB	guz olbrzymiokomórkowy kości (ang. <i>giant cell tumor of the bone</i>)
GIST	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumor</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HD-MTX	wysokie dawki metotreksatu (ang. <i>high dose metotrexat</i>)
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
iCCA	rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ang. <i>intrahepatic cholangiocarcinoma</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IFS	włóknakiomęsak typu niemowlęcego (ang. ang. <i>infantile fibrosarcoma</i>)
IO	immunoonkologia (ang. <i>immuno-oncology</i>)
I.V.	dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
IVA	schemat: ifosfamid + winkrystyna + daktynomycyna
ITT	populacja zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
KIT	receptor dla czynnika komórek macierzystych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LAR	larotrektynib
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
LMS	mięsak gładkokomórkowy (ang. <i>leiomyosarcoma</i>)
LV5FU2	schemat leukoworyna + 5-fluorouracyl
MASC	rak wydzielniczy analogu sutka (ang. <i>mammary analogue secretory carcinoma</i>)
MCT	rdzeniasty rak tarczycy (ang. <i>medullary thyroid cancer</i>)
MEK	kinaza białkowa aktywowana mitogenem (ang. <i>miogen-activated protein</i>)
MGMT	ang. <i>O6-methylguanine-DNA methyltransferase</i> – metylotransferaza–O6–metyloguaniny
MTM/STS	mięsaki tkanek miękkich (ang. <i>soft tissue sarcoma</i>)
mTOR	ssaczy cel rapamycyny (ang. <i>mammalian target of rapamycin kinase</i>)
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI	National Cancer Institute
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
n/d	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small cell lung carcinoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NGS	techniki sekwencjonowania nowej generacji (ang. <i>Next Generation Sequencing</i>)
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTRK	gen receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. <i>neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>)
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small-cell lung carcinoma</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAS	primary analysis set
PCV	schemat leczenia: prokarbazyna, lomustyna i winkrystyna
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i>)
PDGFRA	ang. <i>platelet derived growth factor receptor alpha</i>
PedsQL	kwestionariusz do oceny jakości życia u dzieci (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>)
PET-TK/PET CT	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PL	program lekowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QD	raz dziennie
RAI	jod promieniotwórczy (ang. <i>radioiodine</i>)
RAS	białko RAS
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
ROS	protoonkogenna kinaza tyrozynowa (ang. <i>Proto-oncogene tyrosine-protein kinase</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
RT/RHT/RTH	radioterapia
SE	błąd standardowy
SDH	dehydrogenaza bursztynianowa (ang. <i>succinate dehydrogenase</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SRF	stereotaktyczna frakcjonowana radioterapia
TAEA	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)

TDM-1	Schemat: trastuzumab + emtanzyna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2021 r., poz. 523z późn. zm.)
TK	tomografia komputerowa
TKI	inhibitora kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
TMB	gęstość mutacji guza (ang. <i>tumor mutational burden</i>)
TMZ	temozolomid
TRK	gen neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej
T-VEC	talimogene laherparepvec
VAC	schemat: winkrystyna + daktynomycyna + cyklofosfamid
VDC/IE	interwałowa terapia winkrystyną, doksorubicyną, cyklofosfamidem zmieniana na ifosfamid, etopozyd
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
VIDE CHT	schemat: winkrystyna, ifosfamid, adriamycyna, etopozyd
UCZ	Urzędowa Cena Zbytu
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2021 r., poz. 523z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	25
3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	28
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	54
3.4. Refundowane technologie medyczne	61
3.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	61
4. Ocena analizy klinicznej	65
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	65
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	65
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	66
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	67
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	68
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	74
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	75
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	76
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	76
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	77
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	85
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	87
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	87
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	87

4.3.	Komentarz Agencji	88
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	92
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	92
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	92
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	94
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	101
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	101
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	102
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	102
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	105
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	106
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	108
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	109
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	109
5.4.	Komentarz Agencji	110
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	112
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	112
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	112
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	113
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	115
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	116
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	117
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	118
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	119
6.4.	Komentarz Agencji	119
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	121
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	122
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	124
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	129
11.	Kluczowe informacje i wnioski	130
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	136
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	140
14.	Źródła.....	141
15.	Załączniki.....	146

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.09.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1331.2021.14.KKL
PLR.4500.1332.2021.13.KKL
PLR.4500.1333.2021.15.KKL

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Vitrakvi (larotrectinibum) kapsułki twarde, 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 04057598011792,
 - Vitrakvi (larotrectinibum) kapsułki twarde, 100 mg, 56 kaps., kod EAN: 04057598011815,
 - Vitrakvi (larotrectinibum) roztwór doustny, 20 mg/ml, 1 butelka 100 ml, kod EAN: 04057598011808
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Vitrakvi (larotrectinibum) kapsułki twarde, 25 mg, 56 kaps. – [REDACTED]
 - Vitrakvi (larotrectinibum) kapsułki twarde, 100 mg, 56 kaps. – [REDACTED]
 - Vitrakvi (larotrectinibum) roztwór doustny, 20 mg/ml, 1 butelka 100 ml – [REDACTED]
-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wnioskodawca:

Bayer Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 158
02-326 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.09.2021 r., znak PLR.4500.1331.2021.14.KKL, PLR.4500.1332.2021.13.KKL, PLR.4500.1333.2021.15.KKL (data wpływu do AOTMiT 06.09.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Vitrakvi (larotrectinibum) kapsułki twarde, 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 04057598011792,
- Vitrakvi (larotrectinibum) kapsułki twarde, 100 mg, 56 kaps., kod EAN: 04057598011815,
- Vitrakvi (larotrectinibum) roztwór doustny, 20 mg/ml, 1 butelka 100 ml, kod EAN: 04057598011808

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.09.2021 r., znak OT.4231.42.2021.PZ.3 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14 października 2021 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] – Vitrakvi® (larotrectynib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.10.2021 r.
- [REDACTED] – Vitrakvi® (larotrectynib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza kliniczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.10.2021 r.
- [REDACTED] – Vitrakvi® (larotrectynib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.10.2021 r.
- [REDACTED] – Vitrakvi® (larotrectynib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 08.03.2021 r.
- [REDACTED] – Vitrakvi® (larotrectynib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza racjonalizacyjna, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 08.03.2021 r.
- Odpowiedź na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3 – pismo [REDACTED] – [REDACTED] z dnia 14.10.2021 r., znak BHP/MA/AOTMiT-03/2021.

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Vitakvi

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Vitakvi (larotrectinibum) kapsułki twarde, 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 04057598011792, • Vitakvi (larotrectinibum) kapsułki twarde, 100 mg, 56 kaps., kod EAN: 04057598011815, • Vitakvi (larotrectinibum) roztwór doustny, 20 mg/ml, 1 butelka 100 ml, kod EAN: 04057598011808
Kod ATC	Kod ATC: L01XE53 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Substancja czynna	Larotrektyln b
Wnioskowane wskazanie	Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)
Dawkowanie	<p><u>Dorośli</u> Zalecana dawka larotrektylnu u dorosłych to 100 mg dwa razy na dobę, do progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest oparte na powierzchni ciała (pc.). Zalecana dawka u dzieci i młodzieży to 100 mg/m² larotrektylnu dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę, do progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p>
Droga podania	<p>Doustnie</p> <p>Produkt leczniczy VITAKVI jest dostępny w postaci kapsułki lub roztworu doustnego z równoważną dostępnością biologiczną po podaniu doustnym i można je stosować zamiennie.</p> <p>Należy zalecić pacjentowi, aby połykał kapsułkę w całości i popijał dużą ilością wody. Ze względu na gorzki smak kapsułki nie należy jej otwierać, żuć ani rozgniatać.</p> <p>Produkt leczniczy VITAKVI można podawać z posiłkiem lub bez posiłku, ale nie należy przyjmować z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Larotrektyln b jest kompetycyjnym dla adenosyno-trifosforanu (ATP) i selektywnym inhibitorem kinazy receptora tropomiozyny (TRK), opracowanym w sposób uniemożliwiający wiązanie się z niedocelową kinazą. Celem działania larotrektylnu jest rodzina białek TRK, łącznie z TRKA, TRKB i TRKC, które są kodowane odpowiednio przez geny NTRK1, NTRK2 i NTRK3. W szerokim panelu testów przy użyciu oczyszczonych enzymów larotrektyln b hamował TRKA, TRKB i TRKC przy wartościach IC50 w zakresie 5-11 nM. Jedyna inna aktywność kinazy wystąpiła przy 100-krotnie wyższych stężeniach. W modelach nowotworów in vitro i in vivo larotrektyln b wykazywał aktywność przeciwnowotworową w komórkach z konstytutywną aktywacją białek TRK wynikającą z fuzji genów, delecji domeny regulującej białka lub w komórkach z nadekspresją białka TRK.</p> <p>Zdarzenia fuzji genów bez przesunięcia ramki odczytu wynikające z przemian chromosomowych ludzkich genów NTRK1, NTRK2 i NTRK3 prowadzą do powstania onkogennych białek fuzyjnych TRK. Te powstałe nowe chimeryczne onkogenne białka podlegają odbiegającej od normy ekspresji, prowadząc do konstytutywnej aktywności kinazy, w rezultacie aktywując późniejsze szlaki sygnałowe komórek zaangażowane w proliferację i przeżycie komórek oraz prowadząc do powstania nowotworu z fuzją TRK.</p> <p>Zaobserwowano nabyte mutacje oporności po progresji po zastosowaniu inhibitorów TRK. Larotrektyln b wykazywał minimalną aktywność w liniach komórkowych z mutacjami punktowymi w domenie kinazy TRKA, w tym klinicznie zidentyfikowaną nabytą mutacją opornościową G595R. Mutacje punktowe w domenie kinazy TRKC z klinicznie zidentyfikowaną nabytą opornością na larotrektyln obejmują G623R, G696A i F617L.</p> <p>Molekularne przyczyny pierwotnej oporności na larotrektyln nie są znane. Nie wiadomo zatem, czy obecność towarzyszącego czynnika onkogennego oprócz fuzji genu NTRK wpływa na skuteczność hamowania TRK. Zmierzony wpływ różnych jednoczesnych zmian genomicznych na skuteczność larotrektylnu przedstawiono poniżej.(...)</p> <p>U 165 pacjentów z szeroką charakterystyką molekularną przed leczeniem larotrektylnem, ORR u 79 pacjentów, u których oprócz fuzji genu NTRK występowały inne zmiany genomiczne, wynosił 58%, a u 86 pacjentów bez innych zmian genomicznych ORR wynosił 74%.</p>

Źródło: ChPL Vitakvi (data dostępu 20.09.2021 r.)

ATP – adenozy-no-trifosforan, TRK – gen neurotroficznjej receptorowej kinazy tyrozynowej; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Vitrakvi

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/19/1385/001 – VITRAKVI 25 mg EU/1/19/1385/002 – VITRAKVI 100 mg EU/1/19/1385/003 – VITRAKVI 20 mg/ml roztwór doustny Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2019 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 sierpnia 2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy VITRAKVI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK): - są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku, których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz - nie mają zadowalających opcji leczenia.
Status leku sierocego	Nie*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana. Ponadto Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta. Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unjnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Vitrakvi (data dostępu 20.09.2021)

* Lek utracił status leku sierocego w lipcu 2019 r.

Skróty: ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, NTRK – gen receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase)

Komentarz Agencji

Według informacji zawartych w ChPL Vitrakvi pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do wykonania następujących czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

- W celu dalszego potwierdzenia niezależnej od histologii skuteczności larotrektynibu oraz w celu zbadania pierwotnych i wtórnych mechanizmów oporności, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić zbiorczą analizę zwiększonej wielkości próby, w tym końcowy raport z badania LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE). – 30 czerwca 2024 r.
- W celu dalszego badania długoterminowej toksyczności i skutków larotrektynibu w rozwoju pacjentów pediatrycznych, ze szczególnym uwzględnieniem rozwoju neurologicznego, w tym funkcji poznawczych, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić raport końcowy z badania LOXO-TRK-15003 (SCOUT) zawierający dane z 5-letniej obserwacji – 31 marca 2027 r.
- W celu dalszego potwierdzenia odpowiedniej dawki zalecanej u pacjentów pediatrycznych, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić zaktualizowany model farmakokinetyczny oparty na dodatkowym pobieraniu próbek PK u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 6 lat z badania LOXO-TRK-15003 (SCOUT) – 30 września 2021 r.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vitrakvi podlegał ocenie Agencji trzykrotnie w 2020 r. w ramach importu docelowego oraz ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniach: desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej, rak brodawkowy tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem oraz rak brodawkowy tarczycy u pacjenta pediatrycznego.

Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 30/2020) i Rekomendacja Prezesa (30/2020) dla finansowania Vitrakvi w ramach importu docelowego we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej były sprzeczne. Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko pod warunkiem stosowania leku u pacjentów w dobrym stanie klinicznym (0-2 w skali ECOG), z guzem, który wykazuje fuzję genu NTRK, jeśli nie jest możliwe radykalne leczenie chirurgiczne lub nie przyniosło ono zadowalających efektów oraz w przypadku braku możliwości udziału pacjenta w toczących się badaniach klinicznych nad inhibitorami NTRK. W rekomendacji Prezesa Agencji zaznaczono, iż negatywna decyzja wynika z braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną terapii we wnioskowanej populacji docelowej oraz z wysokich jednostkowych kosztów refundacji terapii i znacznego ryzyka wysokich całkowitych kosztów refundacji terapii.

We wskazaniu rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego w ramach RDTL opinia Rady Przejrzystości oraz Agencji były pozytywne wskazując na bardzo dobry profil skuteczności i bezpieczeństwa leku.

Dla finansowania leku Vitrakvi w ramach importu docelowego we wskazaniu rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji było pozytywne. Niemniej Rada Przejrzystości zaznaczyła, iż warunkiem wydania zgody na finansowanie powinno być udokumentowane niepowodzenie zastosowanej terapii (to jest leczenia chirurgicznego i leczenia radioaktywnym jodem) i brak alternatywnych opcji leczenia. W pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji zwrócono uwagę, iż w przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Zgodnie z zapisami Ustawy o Funduszu Medycznym larotrectynib w 2021 r. podlegał ocenie AOTMiT w zakresie wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

Szczegółowe uzasadnienie powyższych decyzji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowisko RP oraz Rekomendacja / opinia Prezesa AOTMiT
Desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej – Import docelowy	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Vitrakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu: desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej, pod warunkiem stosowania go u pacjentów w dobrym stanie klinicznym (0-2 w skali ECOG), z guzem, który wykazuje fuzję genu NTRK, jeśli nie jest możliwe radykalne leczenie chirurgiczne lub nie przyniosło ono zadowalających efektów, oraz braku możliwości udziału pacjenta w toczących się badaniach klinicznych nad inhibitorami NTRK.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy to agresywny rak tkanek miękkich, który zwykle powstaje w surowicznych wyścielanych powierzchniach otrzewnej brzusznej lub miednicznej, zajmując otrzewną i węzły chłonne oraz rozprzestrzeniając się hematogenie, szczególnie do wątroby. Rokowanie jest złe. Mediana całkowitego przeżycia wynosi 17 miesięcy, a mniej niż 20% pacjentów żyje dłużej niż 5 lat po diagnozie. DSRCT jest bardzo rzadką chorobą. (...) Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej szacuje, że w Polsce jest około 5 pacjentów z ocenianym wskazaniem, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 2-3.</p> <p>W związku z brakiem odnalezionych dowodów naukowych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy w postaci rozsianej, w analizie przedstawiono dowody dotyczące szerszej populacji, zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. pacjentów z guzami litymi, które wykazują fuzję genu NTRK. Do analizy włączono 3 jednoramienne badania kliniczne w toku. Ich jakość można uznać za wysoką. (...)</p> <p>Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do populacji szerszej niż oceniana, tzn. dotyczą wszystkich typów mięsaków tkanki miękkiej. Najnowsze rekomendacje amerykańskie (NCCN 2020) wymieniają larotrectynib wśród leków stosowanych w monoterapii MTM z fuzją genu NTRK.</p> <p>Analitycy AOTMiT oszacowali, że roczny koszt leczenia jednego pacjenta wyniesie około 1,16 mln zł. Konsultant Krajowy ocenia, że wnioskowana technologia mogłaby być stosowana u połowy wskazanej przez niego populacji.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>W świetle opinii Konsultanta Krajowego DSRCT ma niezwykle agresywny przebieg naturalny, a przy tym często nie ma możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego, zaś konwencjonalne leki cytotoksyczne mają ograniczoną skuteczność. Stosowanie larotrectynibu jest uzasadnione jedynie u chorych na mięsaki z fuzją genu NTRK. Leczenie dotyczy zatem ściśle zdefiniowanej genetycznie i niezwykle małej liczbowo populacji. W ocenie Konsultanta jest to postępowanie wartościowe. W przeprowadzonych dotąd badaniach większość pacjentów (86%) miało stan sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, a więc wnioskowanie o skuteczności ocenianego leku w populacji z cięższym stanem klinicznym jest ograniczone.</p>

Nr i data wydania	Stanowisko RP oraz Rekomendacja / opinia Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 30/2020 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 26 maja 2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vitakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych.</p> <p>Powyższe wynika z braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną terapii we wnioskowanej populacji docelowej oraz z wysokich jednostkowych kosztów 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 larotrectynibu 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 niewie kim 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 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. (...)</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>
Rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego – RDTL	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 204/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Vitakvi (larotrectynib), roztwór doustny 20 mg/ml we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego, pod warunkiem obecności genu fuzyjnego NTRK, jak u wnioskowanego pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Eksperti kliniczni wskazali, że skutkami następstw ocenianego wskazania są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji oraz obniżenie jakości życia. Nieopanowana choroba prowadzi do śmierci.</p> <p>EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność larotrectynibu we wskazaniu rejestracyjnym (tj. u pacjentów z guzami litymi, w tym z rakiem tarczycy, wykazującymi fuzję genu NTRK). Wskazano, iż relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania larotrectynibu jest pozytywna dla zarejestrowanych wskazań (oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym). Skuteczność i bezpieczeństwo larotrectynibu w leczeniu raka guzów litych z przerzutami potwierdzono w badaniach klinicznych wysokiej jakości. W związku z brakiem wyników dla subpopulacji pediatrycznej z rakiem tarczycy, wyniki badań przedstawiono dla populacji ogólnej (dorośli i dzieci), dla której dostępne były nieliczne wyniki dla raka tarczycy oraz dla populacji pediatrycznej, dla której dostępne były wyniki dla chorych z nowotworami litymi ogółem. Zgodnie z raportem EMA z 2019 r. w podgrupie pediatrycznej z nowotworami litymi z obecnością genu fuzyjnego NTRK, odpowiedź na leczenie uzyskało 81% pacjentów. (...) Zgodnie z opinią ekspertów, larotrectynib w badaniach klinicznych wykazywał wysoką skuteczność i bardzo dobry profil bezpieczeństwa.</p> <p>Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: [redacted] brutto. Ze względu na brak danych, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.</p>
<p>Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 99/2020 z dnia 4 września 2020 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Vitakvi (larotrectynib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>

Nr i data wydania	Stanowisko RP oraz Rekomendacja / opinia Prezesa AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Vitrakvi (larotrectinib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego.</p> <p>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.</p> <p>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>
Rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem – Import docelowy	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Vitrakvi (larotrectinib), roztwór doustny, fiolka à 100 ml, 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. Warunkiem wydawania zgód powinno być udokumentowane niepowodzenie zastosowanej terapii (to jest leczenia chirurgicznego i leczenia radioaktywnym jodem) i brak alternatywnych opcji leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Nie odnaleziono badań, dotyczących omawianej sytuacji klinicznej, w których populację stanowili pacjenci pediatryczni z rakiem brodawkowatym tarczycy. W związku z tym odniesiono się do badań obejmujących populację szerszą, tj. pacjentów z guzami litymi z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1. W publikacji Laetsch 2018 odpowiedź na leczenie uzyskało 93% pacjentów pediatrycznych z nowotworami litymi z obecnością genu fuzyjnego TRK. Dwóch pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TRK nie miało mierzalnej choroby w momencie włączenia do badania, ale w dniu odcięcia danych nadal przyjmowało terapię bez progresji choroby (> 7 miesięcy). Zgodnie z raportem EMA z 2019 r. w podgrupie pediatrycznej z nowotworami litymi z obecnością genu fuzyjnego TRK, odpowiedź na leczenie uzyskało 81% pacjentów. (...)</p> <p>Oszacowany na podstawie dostępnych danych oraz opisanych powyżej założeń, roczny koszt leczenia 1 pacjenta preparatem Vitrakvi wynosi 754 554,32 zł netto (814 918,71 zł brutto).</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Zdaniem Rady, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Vitrakvi, lek ten powinien być stosowany tyko, gdy nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane. Wątpliwości budzi też forma finansowania leczenia. Wniosek, zdaniem Rady, powinien dotyczyć RDTL.</p>
<p>Rekomendacja nr 95/2020 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 28 grudnia 2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectinib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Vitrakvi (larotrectinib), 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 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>

Skróty: AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), DSRCT – desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (ang. desmoplastic small round cell tumor); ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency), MTM – mięsaki tkanek miękkich; MZ – Minister Zdrowia, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, NTRK – gen neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej; RDTL – ratunkowy dostęp do technologii lekowych, RP – Rada Przejrzystości

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Vitrakvi (larotrectinibum) kapsułki twarde, 25 mg, 56 kaps.– [REDACTED] • Vitrakvi (larotrectinibum) kapsułki twarde, 100 mg, 56 kaps. – [REDACTED] • Vitrakvi (larotrectinibum) roztwór doustny, 20 mg/ml, 1 butelka 100 ml – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

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

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

Skróty: ALAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, CTCAE – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych; ECOG – Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (Eastern Cooperative Oncology Group); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, NTRK – gen receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase), OUN – ośrodkowy układ nerwowy; RANO – ocena odpowiedzi na leczenie w neuroonkologii (ang. Response Assessment in Neuro-Oncology); RECIST – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe; SMPT – System Monitorowania Programów Terapeutycznych; TK – tomografia komputerowa

*Treści proponowanego programu lekowego przedstawionego w analizach została zaktualizowana w ramach uzgodnień z MZ. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wskazał, iż treść uzgodnionego programu lekowego nie wpływa na kształt analiz.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Vitrakvi obejmuje leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej 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, a jednocześnie u pacjenta

wyczerpano możliwości terapeutyczne lub brak innych terapii, dla których ustalono korzyści kliniczne w danym wskazaniu.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym leku.

W uzupełnieniu wymagań minimalnych wskazano, iż *populacja docelowa została zdefiniowana na podstawie wskazania rejestracyjnego dla larotrektynybu,*

Tym samym populację docelową stanowią chorzy z guzami litymi z fuzją genu NTRK ogółem a nie chorzy z poszczególnymi typami histologicznymi guzów litych. (...)

Podejście takie budzi wątpliwości analityków Agencji, co zostało szerzej omówione w kolejnych rozdziałach analizy.

Lek Vitrakvi został dopuszczony do obrotu w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 rozporządzenia (WE) nr 726/2004. W związku z powyższym wnioskodawca jest zobowiązany dostarczyć dalsze dane potwierdzające niezależną od histologii skuteczność larotrektynybu i dane w zakresie pierwotnych i wtórnych mechanizmów oporności, długoterminowej toksyczności i skutków leku w rozwoju pacjentów pediatrycznych oraz dane potwierdzające dawkę zalecaną u pacjentów pediatrycznych.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Vitrakvi będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”.

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 Ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Jako uzasadnienie wnioskodawca zaznaczył, iż nie jest możliwe włączenie leku Vitrakvi do jednej z istniejących już grup limitowych, gdyż aktualnie nie istnieje grupa limitowa dla preparatów, które miałyby te same wskazania, przeznaczenie, sposób działania i udowodnioną skuteczność. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przedstawił propozycję ceny zbytu netto leku Vitrakvi dla wszystkich prezentacji produktu.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Wnioskowane wskazanie obejmuje różne typy guzów litych wykazujących fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK, ang. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*). Fuzja ww. genu jest określana

jako główny czynnik onkogenny i podstawowa przyczyna wielu różnych typów guzów litych (niezależnie od ich umiejscowienia i typu tkanki) u osób w każdym wieku.

Guzy lite

Według definicji NCI (National Cancer Institute) guzy lite to nieprawidłowa tkanka, która zazwyczaj nie zawiera torbieli ani obszarów płynnych. Mogą być to guzy o charakterze łagodnym lub złośliwym. Nazwy pochodzą od rodzaju komórek, które je tworzą. Przykładami guzów litych są mięsaki, raki i chłoniaki. Białaczki na ogół nie tworzą guzów litych.

Fuzja genu NTRK

Zjawisko fuzji pojawia się w sytuacji, gdy gen zostaje rozdzielony i jego część, która odpowiada za kodowanie domeny kinazy jest ponownie łączona z innym genem. Białko TRK (ang. *Tyrosine Receptor Kinase* – receptor kinazy receptora tropomyozyny) staje się wówczas aktywne, także w przypadku braku jego ligandów. Powoduje to niekontrolowaną proliferację i wzrost komórek poprzez ścieżkę sygnałową, co stanowi główny czynnik onkogenny.

Fuzje genów NTRK (1 lub 2 lub 3) z innymi genami powodują powstanie nieprawidłowych białek TRK, które uruchamiają dalsze procesy prowadzące do rozwoju nowotworu. Fuzje te wykrywane są w różnych nowotworach niezależnie od tego w jakim narządzie powstaje choroba, choć częstość ich występowania różni się między poszczególnymi typami nowotworów. Fuzje NTRK są rzadkimi przypadkami w powszechnych nowotworach dorosłych, np. < 1% w niedrobnokomórkowym raku płuca i 1-2% w raku jelita grubego, częściej obserwowane są niektórych rzadkich nowotworach, np. 90-100% w przypadku wydzielniczego analogu sutka (MASC), rzadkiej postaci raka ślinianki, a także wydzielniczego raka piersi. Ogólną częstość występowania fuzji NTRK szacuje się na 0,25-0,31% u dorosłych pacjentów z rakiem i 0,34-0,49% u dzieci z nowotworem (wg EPAR ok. 0,3%).

Źródło: Rozlytrek - Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 019/2020, de Lartigue 2017

Epidemiologia i rokowanie w wybranych rodzajach nowotworów

Z uwagi na fakt, iż fuzja genu NTRK może wystąpić we wszystkich typach guzów litych, poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne oraz rokowanie dotyczące najczęstszych z nich. Jeżeli było to możliwe przytoczono także informacje dotyczące występowania fuzji genów w poszczególnych lokalizacjach.

Źródłem danych epidemiologicznych był Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN), ze względu na fakt, iż nie pozwala on na określenie częstości występowania nowotworów w populacji pacjentów do 18. roku życia przedstawiono dane dla przedziałów wiekowych 0-19 r.ż. (dzieci i młodzież) oraz 20-85+ r.ż. (dorośli).

NDRP – Niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34)

W Polsce rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Według wytycznych PTOK 2019 u mężczyzn stanowi 20%, a u kobiet 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach — około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) i jest przyczyną odpowiednio 30% i 17% wszystkich zgonów nowotworowych. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zachorowalności i umieralności na raka płuca u kobiet i jednoczesny spadek w populacji mężczyzn. W poniższej tabeli przedstawione zostały dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i liczby zgonów na raka płuca w różnych grupach wiekowych.

Według danych KRN zachorowalność i umieralność na raka płuca w populacji dzieci i młodzieży (0-19 r.ż.) jest bardzo niska. Potwierdza to również opinia Profesora Styczyńskiego, który określa aktualną liczbę chorych z nowotworami litymi NDRP w tej grupie wiekowej jako kazuistyczną.

Tabela 6 Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C34: Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca dla populacji Polski w wieku od 0 do 85+ r.ż.

ICD-10	Populacja		Wskaźnik epidemiologiczny	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.
C34	Dorośli (20-85+ r.ż.)	Mężczyźni	Zachorowania	14 680	14 459	14 465	13 796	13 422
			Zgon	15 827	16 237	16 177	15 499	15 619
		Kobiety	Zachorowania	7322	7503	7729	7746	7800
			Zgon	7349	7475	7634	7825	8076
	Dzieci, młodzież i młodzi dorośli (0- 19 r.ż.)	Zachorowania	1	1	2	3	4	
		Zgony	0	1	1	0	0	

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów (<http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp dnia: 24.09.2021 r.)

Na podstawie badań Stransky 2014 i Vaishnavi 2013 określono, że fuzja w genie NTRK u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc jest diagnozowana u 0,66% pacjentów. Brak jest w Polsce danych przedstawiających odsetek pacjentów z fuzją w genie NTRK.

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

Źródło: OT.4231.3.2021, PTOK 2019, Krajowy Rejestr Nowotworów

Nowotwór ślinianki (ICD-10: C07,C08)

W latach 2014-2018 w Polsce raka z dużych gruczołów ślinowych diagnozowano u średnio 411 chorych rocznie. Według wytycznych PTOK z 2013 r. było to ok. 0,3% wszystkich nowotworów złośliwych. Rocznie w latach 2014 - 2018 rejestrowano średnio 223 zgony pacjentów z tym typem nowotworu. Nie zauważa się znaczących różnic w częstości zachorowań u kobiet i mężczyzn. Guzy ślinianek u dzieci i młodzieży należą do rzadkości.

Tabela 7 Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C07: Nowotwór złośliwy ślinianki przysusznej oraz C08: Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych dla populacji Polski w wieku od 0 do 85+ r.ż.

ICD-10	Populacja		Wskaźnik epidemiologiczny	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.
C07 C08	Dorośli (20-85+ r.ż.)	Mężczyźni	Zachorowania	218	239	213	213	219
			Zgon	133	128	131	133	143
		Kobiety	Zachorowanie	287	211	170	183	170
			Zgon	96	90	69	102	88
	Dzieci, młodzież i młodzi dorośli (0-19 r.ż.)	Zachorowania	7	1	5	3	2	
		Zgon	1	0	0	0	0	

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów (<http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp dnia: 24.09.2021 r.)

Brak szczegółowych danych odnośnie odsetka fuzji w genie NTRK u pacjentów z nowotworem ślinianki. Rokowanie w większości przypadków jest dobre jednak konieczne jest wykonanie zabiegu operacyjnego całkowitego usunięcia nowotworu.

Źródło: PTOK 2013, Krajowy Rejestr Nowotworów

Czerniak (ICD-10: C43)

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. Jest to nowotwór występujący względnie rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 5,5/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 3 500 zachorowaniom rocznie. W Polsce mediana wieku zachorowania wynosi 50 lat i jest podobna dla obu płci. Zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną szybko (odpowiednio 10% i 8% rocznie), w latach 1980–2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie (największa dynamika zachorowań).

Tabela 8 Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C43: Czerniak złośliwy skóry dla populacji Polski w wieku od 0 do 85+ r.ż.

ICD-10	Populacja		Wskaźnik epidemiologiczny	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.
C43	Dorośli (20-85+ r.ż.)	Mężczyźni	Zachorowania	1490	1770	1693	1789	1731
			Zgon	672	762	742	695	796
		Kobiety	Zachorowania	1604	1816	1963	1981	1957
			Zgon	634	681	643	712	665
	Dzieci, młodzież i młodzi dorośli (0-19r.ż.)	Zachorowania	15	14	10	15	10	
		Zgon	1	3	1	3	1	

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów (<http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp dnia: 24.09.2021 r.)

Na podstawie badania Stransky 2014 określono, iż odsetek pacjentów z czerniakiem, u których występuje mutacja w genie NTRK wynosi 0,27%.

Odsetki przeżyć 5-letnich zależą od stopnia zaawansowania klinicznego. We wczesnych postaciach choroby wynoszą 70-95%, natomiast w stadium regionalnego zaawansowania 20-70%, a uogólnienia 20-30% przy zastosowaniu nowoczesnego leczenia systemowego. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w okresie krótszym niż 12 mies. Najgorzej w tej grupie rokują chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.

W przypadku dzieci chorujących na czerniaki, częściej tworzą się przerzuty, jednak mimo to rokowanie i długość życia są lepsze niż u dorosłych. 10-letnie przeżycie dziecka z tym nowotworem określa się nawet na 80%.

Źródło: OT.422.12.2020, OT.422.13.2020, KRN, Akademia Czerniaka (<https://www.akademiaczerniaka.pl/> dostęp 25.09.2021)

Nowotwór jelita grubego z rakiem jelita ślepego (ICD-10: C18)

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce drugie miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe u obu płci. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór rosną. Prawdopodobieństwo zachorowania rośnie po 50. roku życia; 9 na 10 osób, które zachorowały ma powyżej 50 lat. W latach 2014-2018, rocznie rozpoznawano raka jelita grubego u około 10 826 chorych, natomiast u dzieci jest to bardzo rzadki typ nowotworu, stanowi 0,06% wszystkich zachorowań.

Tabela 9 Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C18: Nowotwór złośliwy jelita grubego dla populacji Polski w wieku od 0 do 85+ r.ż.

ICD-10	Populacja		Wskaźnik epidemiologiczny	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.
C18	Dorośli (20-85+ r.ż.)	Mężczyźni	Zachorowania	5399	5739	5939	5831	5978
			Zgon	3957	4207	4232	4181	4195
		Kobiety	Zachorowania	4936	5070	5116	5069	5025
			Zgon	3400	3547	3581	3573	3664
	Dzieci, młodzież i młodzi dorośli (0-19 r.ż.)	Zachorowanie	4	6	8	5	9	
		Zgony	0	1	1	0	0	

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów (<http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp dnia: 24.09.2021 r.)

Autorzy badania Stransky 2014 określili odsetek pacjentów z nowotworem jelita grubego z fuzją w genie NTRK na 0,70%.

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ~40%).

Źródło: OT.422.9.2020, Krajowy Rejestr Nowotworów

Mięsaki tkanek miękkich

- Mięsaki tkanek miękkich GIST
- Mięsaki tkanek miękkich innych niż GIST (ICD-10:C49)
- Mięsaki tkanek miękkich u dzieci

W Polsce mięsaki tkanek miękkich stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych (4 - 5 zachorowań na 100 000, tj. około 1000 przypadków rocznie). Większość z nich ma charakter nowotworów sporadycznych.

Według danych PTOK 2017 obserwuje się stały, powolny wzrost odsetka chorych na MTM (ang. *soft tissue sarcoma* – mięsak tkanek miękkich) z wieloletnimi przeżyciami (wskaźnik 5-letnich przeżyć w przypadku MTM o umiejscowieniu kończynowym wynosi 55–78%). Rokowanie w stadium uogólnienia jest złe (mediana przeżycia: ok. 12–15 miesięcy). Dla mięsaków podścieliskowych o niskim stopniu złośliwości (ESS) rokowanie jest dobre (przeżycie 5-letnie ok. 80–100%). W GIST wywodzących się z żołądka rokowanie jest lepsze w przypadku umiejscowienia w jelicie cienkim lub grubym. Dla pacjentek z rozpoznaniem LMS (ang. *leiomyosarcoma* – mięsak gładkokomórkowy) macicy i mięsaków podścieliskowych o wysokim stopniu złośliwości rokowanie jest złe (3-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby ok. 30% i jest gorsze dla kobiet w wieku pomenopauzalnym).

W Tabeli 10 przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące mięsaka tkanek miękkich innych niż GIST dla populacji Polski w wieku od 0 do 85+ r.ż. Dane epidemiologiczne odnośnie GIST są publikowane rzadko. Z danych Szwedzkich wynika, że zachorowania na GIST wynoszą 15/16 przypadków/rok/milion. Nie odnaleziono także szczegółowych danych epidemiologicznych odnoszących się jedynie do mięsaków tkanek miękkich u dzieci.

W dostępnych źródłach nie znaleziono informacji na temat odsetka chorych z fuzją NTRK u pacjentów z mięsakami tkanek miękkich.

Tabela 10 Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C49: Mięśaki tkanek miękkich innych niż GIST dla populacji Polski w wieku od 0 do 85+ r.ż.

ICD-10	Populacja		Wskaźnik epidemiologiczny	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.
C49	Dorośli (20-85+ r.ż.)	Mężczyźni	Zachorowania	343	417	450	414	426
			Zgon	262	221	269	257	254
		Kobiety	Zachorowania	292	379	388	417	379
			Zgon	207	226	216	224	255
	Dzieci, młodzież i młodzi dorośli (0-19 r.ż.)	Zachorowanie		50	54	38	36	51
		Zgon		18	11	11	17	14

Źródło: PTOK 2017, Krajowy Rejestr Nowotworów, PTOK 2017

Mięsak kości (ICD-10: C41)

Mięsaki naczyniowe kości stanowią mniej niż 1% pierwotnych nowotworów kości. Występują w każdej grupie wiekowej bez względu na płeć. Dane epidemiologiczne wskazują na wyjątkową rzadkość choroby. W Polsce stwierdza się około 60-100 nowych zachorowań na mięsaka kościopochodnego (łac. osteosarcoma) rocznie. Drugim pod względem częstości występowania pierwotnym nowotworem złośliwym kości jest mięsak Ewinga występujący głównie u dzieci i młodzieży, który rocznie diagnozowany jest u około 40-60 pacjentów.

Tabela 11 Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C41: Nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej o innym i nieokreślonym umiejscowieniu dla populacji Polski w wieku od 0 do 85+ r.ż.

ICD-10	Populacja		Wskaźnik epidemiologiczny	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.
C41	Dorośli (20-85+ r.ż.)	Mężczyźni	Zachorowania	80	124	90	107	107
			Zgon	119	125	95	98	117
		Kobiety	Zachorowania	69	88	93	93	76
			Zgon	82	78	74	81	92
	Dzieci, młodzież i młodzi dorośli (0-19 r.ż.)	Zachorowanie		20	17	15	18	27
		Zgon		3	5	4	0	4

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów (<http://onkologia.org.pl/raporty/>) dostęp dnia: 24.09.2021)

Nie odnaleziono danych odnośnie odsetka pacjentów z fuzją NTRK wśród chorych na mięsaka kości.

Ankietowani przez Agencję w ramach prac nad raportem OT.422.1.2020 eksperci wskazali, że rokowania dla pacjentów cierpiących na zaawansowanego naczyniakomięsaka kości są złe.

Źródła: OT.422.1.2020, PTOK 2018, KRN

Nowotwór piersi (ICD-10: C50)

Rak piersi najczęściej dotyka kobiet. Szacuje się, że ok. 1 na 100 zachorowań dotyczy mężczyzn. W Polsce jest to najczęściej występujący rodzaj nowotworu złośliwego wśród kobiet (ok. 22% wszystkich nowotworów), odpowiada za ok. 14% zgonów z powodów nowotworowych.

Tabela 12 Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C50: Nowotwór złośliwy sutka dla populacji Polski w wieku od 0 do 85+ r.ż.

ICD-10	Populacja		Wskaźnik epidemiologiczny	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.
C50	Dorośli (20-85+ r.ż.)	Mężczyźni	Zachorowania	127	139	148	138	154
			Zgon	49	67	83	71	75
		Kobiety	Zachorowania	17378	18106	18615	18526	18868
			Zgon	5975	6319	6493	6670	6895
	Dzieci, młodzież i młodzi dorośli (0-19 r.ż.)	Zachorowania		1	0	1	3	1
		Zgony		0	0	0	0	0

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów (<http://onkologia.org.pl/raporty/>) dostęp dnia: 24.09.2021 r.)

Na podstawie badania Stransky 2014 można stwierdzić, że odsetek chorych z inwazyjnym nowotworem piersi, u których pojawiła się fuzja w genie NTRK wynosi 0,09%.

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania.

Na początku XXI wieku wskaźnik jednorocznych przeżyć wynosił 92,8%, zaś pięcioletnich 75% (2000-2002), w kolejnych latach, oba te wskaźniki nieznacznie wzrosły (2003-2015, odpowiednio: 93,2% i 77,2%).

Źródła: OT.412.8.2021, Szczeklik 2017, KRN

Rak dróg żółciowych (ICD-10: C24)

Zachorowalność na raka dróg żółciowych wynosi ok 1/100 000 rocznie, jest jednakowa u obu płci i wzrasta po 60. roku życia. Rak dróg żółciowych stanowi ok 2% wszystkich nowotworów złośliwych. W badaniach sekcyjnych jest stwierdzany u 0,1-0,5% osób. Według danych KRN w latach 2014-2018 rocznie rejestrowano średnio około 688 nowych zachorowań. Zauważalny jest wzrost w liczbie zachorowań w kolejnych latach. Występowanie raka dróg żółciowych u dzieci jest niezwykle rzadkie.

Tabela 13 Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C24: Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych dla populacji Polski w wieku od 0 do 85+ r.ż.

ICD-10	Populacja		Wskaźnik epidemiologiczny	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	
C24	Dorośli (20-85+ r.ż.)	Mężczyźni	Zachorowania	297	299	305	337	350	
			Zgon	318	401	389	393	405	
		Kobiety	Zachorowania	332	353	355	408	403	
			Zgon	491	480	485	503	487	
	Dzieci, młodzież i młodzi dorośli (0-19r.ż.)			Zachorowania	0	1	0	0	1
				Zgon	0	1	0	0	0

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów (<http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp dnia: 24.09.2021 r.)

W badaniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych u 0,75% występowała fuzja w genie NTRK.

U większości chorych (50-90%) CCA (łac. *cholangiocarcinoma* – rak dróg żółciowych) w chwili rozpoznania nie kwalifikuje się do wycięcia. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 5-10%, jest większy w CCA zlokalizowanym poza wątrobowo (20-30%). Po operacyjnym usunięciu nowotworu odsetek 5-letnich przeżyć wynosi zwykle 15-30%. Według danych PTOK 2015 odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka pęcherzyka żółciowego lub raka dróg żółciowych w Polsce jest mniejszy niż 10% (badanie EURO CARE-4), a średni czas przeżycia chorych to około 6 miesięcy. Połowa chorych umiera w ciągu roku od rozpoznania.

Źródła: OT.422.98.2020, PTOK 2015, KRN, NCCN 2021

Nowotwory złośliwe mózgu (ICD-10: C71)

- Glejak (najczęstszy nowotwór OUN u dorosłych)
- Gwiaździk (najczęstszy nowotwór OUN wśród dzieci)

Na podstawie danych PTOK 2013 liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i innych części ośrodkowego układu nerwowego wynosi około 2900 rocznie (wskaźnik struktury ok. 2%). Rocznie umiera około 2800 chorych (wskaźnik struktury ok. 3%).

Według KRN pierwotne nowotwory układu nerwowego, są najczęstszymi nowotworami litymi u dzieci oraz najczęściej po białaczkach występującymi w ogóle nowotworami dziecięcymi. Stanowią około 20% wszystkich nowotworów. Najczęściej rozpoznawane są u dzieci między 1., a 10. rokiem życia, nieco częściej u chłopców. Roczna zachorowalność w Polsce wynosi 17-29 na 1 milion populacji w przedziale wiekowym 0-17 lat.

Na podstawie badania Stransky 2014 określono, że odsetek mutacji w genie NTRK u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym wynosi 0,64%, a u chorych z glejakiem mózgu o niskiej złośliwości 0,43%.

Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowania i śmiertelności u chorych na glejaki i gwiaździki. Krajowy Rejestr Nowotworów przedstawia dane dotyczące wszystkich nowotworów złośliwych mózgu.

Tabela 14 Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C71: Nowotwór złośliwy mózgu dla populacji Polski w wieku od 0 do 85+ r.ż.

ICD-10	Populacja		Wskaźnik epidemiologiczny	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.
C71	Dorośli (20-85+ r.ż.)	Mężczyźni	Zachorowania	1273	1401	1258	1198	1270
			Zgon	1498	1500	1495	1517	1437
		Kobiety	Zachorowania	1176	1272	1205	1131	1206
			Zgon	1304	1297	1379	1327	1428
	Dzieci, młodzież i młodzi dorośli (0-19 r.ż.)	Zachorowania	155	141	147	136	150	
		Zgon	92	80	64	63	58	

Źródła: PTOK 2013, KRN

Rak trzustki (ICD-10: C25)

Nowotwory trzustki są to najczęściej guzy lite, złośliwe rozrastające się w miejscu powstania i dające przerzuty. W Europie rak trzustki jest siódmym co do częstości występowania rakiem. Częstość rozpoznawania nowych przypadków wzrasta z wiekiem, przy czym w większości przypadków do rozpoznania dochodzi u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Ponieważ choroba często rozwija się niezauważona przez dłuższy czas, do rozpoznania dochodzi w momencie jej rozsiewu do innych narządów. Jest to piąta pod względem częstości przyczyna zgonów z powodu nowotworów.

Tabela 15 Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C25: Nowotwór złośliwy trzustki dla populacji Polski w wieku od 0 do 85+ r.ż.

ICD-10	Populacja		Wskaźnik epidemiologiczny	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.
C25	Dorośli (20-85+ r.ż.)	Mężczyźni	Zachorowania	1812	1778	1742	1738	1835
			Zgon	2464	2469	2396	2408	2478
		Kobiety	Zachorowania	1806	1799	1740	1770	2001
			Zgon	2519	2440	2512	2455	2526
	Dzieci, młodzież i młodzi dorośli (0-19 r.ż.)	Zachorowania	0	1	4	0	1	
		Zgon	0	0	0	1	0	

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów (<http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp dnia: 24.09.2021)

Nie znaleziono danych dotyczących odsetka fuzji w genie NTRK wśród pacjentów z rakiem trzustki.

Nowotwór trzustki charakteryzuje się bardzo dużą złośliwością, szybkim wzrostem miejscowym oraz dużą skłonnością do naciekania sąsiednich narządów i naczyń; tworzy przerzuty w otrzewnej, w węzłach chłonnych, wątrobie i narządach odległych. Rokowanie zależy od zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania i jego zróżnicowania. Doszczętna resekcja jest możliwa zaledwie u <20% chorych. Po operacji przeprowadzonej w ośrodku specjalistycznym 5 lat przeżywa 10-25% chorych.

Źródło: OT.422.138.2020, KRN

Rak tarczycy (ICD-10:C73)

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40. a 50. r.ż. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy stale rośnie. W 2014 roku w Polsce zdiagnozowano 3144 nowych zachorowań na raka tarczycy podczas gdy w 2018 było ich już 4193 (dane KRN). Znacznie częściej chorują kobiety. Częstość raka tarczycy wzrasta w krajach rozwiniętych, a dzięki dobremu rokowaniu w tym nowotworze populacja chorych wymagających leczenia i monitorowania po zakończonym leczeniu jest stosunkowo duża i w Polsce obejmuje prawdopodobnie > 20 000 osób.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 2014 do 2018 nowe zachorowania na raka tarczycy w Polsce u osób poniżej 19. roku życia stanowią 1,6% wszystkich nowotworów tarczycy. Liczba zachorowań w kolejnych latach ma tendencję wzrostową. Nie zarejestrowano zgonów z powodu raka tarczycy w populacji dzieci.

Tabela 16 Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C73: Nowotwór złośliwy tarczycy dla populacji Polski w wieku od 0 do 85+ r.ż.

ICD-10	Populacja		Wskaźnik epidemiologiczny	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.
C73	Dorośli (20-85+ r.ż.)	Mężczyźni	Zachorowania	505	589	675	618	735
			Zgon	90	91	108	91	101
		Kobiety	Zachorowania	2590	2881	3287	3134	3388
			Zgon	190	201	220	221	237
	Dzieci, młodzież i młodzi dorośli (0-19 r.ż.)	Zachorowania	49	59	53	63	70	
		Zgon	0	0	0	0	0	

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów (<http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp dnia: 24.09.2021)

Na podstawie badania Stransky 2014 określono, że fuzja w genie NTRK u pacjentów z rakiem tarczycy występuje u 2,41% chorych.

Przebieg choroby ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wcześniej (95-98% pacjentów przeżywa co najmniej 5 lat). O ile w większości przypadków zróżnicowany rak tarczycy jest uleczalny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) jest bardziej oporny i wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów – do 2,5-3,5 lat. Około 5 – 15% dorosłych pacjentów staje się opornych na terapię RAI, w tym 66% przeżywa 5 lat oraz 10% ok. 10 lat.

Rokowanie w zróżnicowanych rakach tarczycy (DTC) jest lepsze u młodszych chorych. Wzrost raków zróżnicowanych jest wolny, co może prowadzić do fałszywego przekonania o łagodnym charakterze guza. U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego, kiedy rokowanie jest już gorsze i mimo leczenia ok. 50% chorych przeżywa 10 lat.

Rokowanie

Jak wskazano w analizie NICE z 2020 roku, nie ma wystarczających dowodów naukowych, które potwierdzałyby, że osoby z guzami litymi wykazującymi fuzję NTRK mają gorsze rokowanie niż osoby z guzami bez zmian genetycznych. Dostępne dane oparte są na małej populacji. Rokowanie może zależeć nie tylko od obecności fuzji w genie NTRK, ale również statusu ECOG, rodzaju guza i typu fuzji genu NTRK.

Pacjenci, którzy wyczerpali możliwości leczenia lub pacjenci z guzami, dla których nie jest dostępna standardowa lub zatwierdzona opcja leczenia, otrzymują BSC lub biorą udział w badaniach klinicznych fazy I, w których oczekiwany odsetek odpowiedzi wynosi $\leq 10\%$.

U pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi z fuzją NTRK, u których nastąpiła progresja po wcześniejszych terapiach lub nie ma akceptowalnych standardowych terapii, a rokowanie jest złe, szczególnie w przypadku zajęcia OUN, oczekiwane wskaźniki odpowiedzi na późniejsze linie leczenia wynoszą zazwyczaj $<30\%$, a mediana czasu trwania odpowiedzi (mDOR) <10 miesięcy dla dostępnych zatwierdzonych leków dla różnych typów nowotworów.

Leczenie

Pacjenci z guzami litymi z fuzją genów NTRK leczeni są zgodnie z przyjętymi standardami postępowania dla danego nowotworu (ze względu na lokalizację) i postępowanie terapeutyczne może obejmować zabiegi chirurgiczne, chemioterapię, terapię celowaną, immunoterapię, radioterapię lub połączenie tych opcji. Szczegółowe zalecenia dotyczące terapii poszczególnych guzów litych wraz z ewentualnymi zaleceniami dotyczącymi stosowania larotrectynibu i entrectynibu zaprezentowano w rozdziale 3.3.1.

Źródło: OT.4311.25.2020, Szczeklik 2017, KRN, Rozlytrek - Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 019/2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano 5 opinii ekspertów: prof. dr. hab. Jana Styczyńskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. dr. hab. Tomasza Kubiawskiego – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr. Emilii Filipczyk-Cisarż – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr. hab. Pawła Krawczyka – Kierownika Pracowni Immunologii i Genetyki w Katedrze i Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, lek. med. Emilia Wojdy – Kierownika Pracowni Badań Wysokich w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

W zakresie liczebności populacji pediatrycznej wypowiedziało się dwóch ekspertów. Prof. Jan Styczyński wskazał, że liczba chorych na nowotwory lite w populacji dzieci i młodzieży w Polsce bez względu na lokalizację to aktualnie ok. 700 przypadków rocznie., a nowotwory lite z fuzją genu NTRK występują rzadko – ekspert określił ich częstość wykorzystując określenie „kazuistyka”. Wg prof. Pawła Krawczyka obecna liczba chorych dzieci z guzami litymi z fuzją w genie NTRK wynosi 18, a liczba osób u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi 9. Ekspert zaznaczył, iż w opinii uwzględnił częstość występowania *rearanżacji genów NTRK i możliwości leczenia, np. pod względem stadium choroby*, natomiast nie uwzględnił *braku dostępu do diagnostyki NTRK w Polsce, co może skutkować obniżeniem możliwości leczenia do pojedynczych chorych*.

Szczegółowe dane dotyczące populacji pediatrycznej prezentuje tabela poniżej.

Tabela 17 Liczebność wnioskowanej populacji osób dorosłych na podstawie otrzymanych opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych		Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	
	Prof. dr hab. Jan Styczyński	Prof. dr hab. Paweł Krawczyk	Prof. dr hab. Jan Styczyński	Prof. dr hab. Paweł Krawczyk
<i>Guzy lite z fuzją genu NTRK w określonych lokalizacjach lub w określonych rodzajach nowotworów, w tym:</i>	<i>Kazuistyka</i>	18	<i>Kazuistyka</i>	9
- NDRP	<i>Kazuistyka</i>	0	<i>Kazuistyka</i>	0
- rak ślinianki	<i>Kazuistyka</i>	0	<i>Kazuistyka</i>	0
- czerniak	<i>Kazuistyka</i>	1 (rearanżacja NTRK występuje u ponad 16% chorych na spitzoid melanoma)	<i>Kazuistyka</i>	1 (rearanżacja NTRK występuje u ok. 16% chorych na spitzoid melanoma)
- rak jelita grubego i jelita ślepego	<i>Kazuistyka</i>	0	<i>Kazuistyka</i>	0
- mięsak tkanek miękkich (GIST)	<i>Kazuistyka</i>	0	<i>Kazuistyka</i>	0
- mięsak tkanek miękkich innych niż GIST	<i>Kazuistyka</i>	-	<i>Kazuistyka</i>	0
- mięsak tkanek miękkich u dzieci	<i>Kazuistyka</i>	10 (rearanżacja NTRK występuje u 95% chorych na fibrosarkomę)	<i>Kazuistyka</i>	5
- rak piersi	<i>Kazuistyka</i>	0	<i>Kazuistyka</i>	0
- mięsak kości	<i>Kazuistyka</i>	1	<i>Kazuistyka</i>	1
- rak dróg żółciowych	<i>Kazuistyka</i>	0	<i>Kazuistyka</i>	0
- guzy OUN/glejaki	<i>Kazuistyka</i>	3 (rearanżacja NTRK występuje u 1,2% chorych na glioblastoma, 2,1% chorych na wysoko zróżnicowanego glejaka oraz u 3,1% chorych na astrocytoma)	<i>Kazuistyka</i>	1
- rak trzustki	<i>Kazuistyka</i>	0	<i>Kazuistyka</i>	0
- rak tarczycy	<i>Kazuistyka</i>	1	<i>Kazuistyka</i>	1
- inne lokalizacje guzów litych nie wskazane powyżej	<i>Kazuistyka</i>	2	<i>Kazuistyka</i>	0

Skróty: GIST – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. ang. Gastrointestinal Stromal Tumor), NDRP – niedrobnokomórkowy nowotwór płuca (ang. non-small cell lung carcinoma), NTRK – gen receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase), OUN – ośrodkowy układ nerwowy

Szacunki dotyczące liczebności populacji osób dorosłych z guzami litymi z fuzją genu NTRK przedstawiło 4 ekspertów. Według profesora Pawła Krawczyka łączna liczba osób dorosłych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi 61 osób. Ekspert wskazał ponadto, iż *realnie z leczenia larotrectynibem będzie mogło skorzystać około 30 chorych rocznie*.

Sumując liczby pacjentów wskazane przez doktor Emilię Filipczyk-Cisarż leczeniem mogłoby być objętych 586 chorych. Oszacowania dokonane przez analityków na podstawie danych uzyskanych od profesora Tomasza Kubiawskiego wskazują, natomiast, iż liczba pacjentów, u których oceniana technologia mogłaby być stosowana po objęciu jej refundacją może wynosić nawet 2284 osób (w oszacowaniach przyjęto za <1% pacjentów wartość 0,005, a <5% pacjentów wartość 0,04). Dr Emil Wojda przedstawił dane jedynie dla populacji pacjentów chorych na NDRP z fuzją w genie NTRK. Oszacowana liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana w tym wskazania wg eksperta wynosi 20-40/ rok.

Podobnie jak w przypadku populacji dziecięcej prof. Paweł Krawczyk zaznaczył, że w opinii uwzględnił częstość występowania *rearanżacji genów NTRK i możliwości leczenia, np. pod względem stadium choroby*), natomiast nie uwzględnił *braku dostępu do diagnostyki NTRK w Polsce, co może skutkować obniżeniem możliwości leczenia do pojedynczych chorych*.

Szczegółowe opinie (poza opinią dr Emila Wojdy, która odnosiła się do 1 wskazania) zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 18 Liczebność wnioskowanej populacji osób dorosłych na podstawie otrzymanych opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych			Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją		
	Prof. dr. hab. Tomasz Kubiawski*	Dr. Emilia Filipczyk-Cisarż	Prof. dr. hab. Paweł Krawczyk	Prof. dr. hab. Tomasz Kubiawski*	Dr. Emilia Filipczyk-Cisarż	Prof. dr. hab. Paweł Krawczyk
Guzy lite z fuzją genie NTRK w określonych lokalizacjach lub w określonych rodzajach nowotworów, w tym:						
- NDRP	167 446	<i>Fuzja genów NTRK występuje w ok. 0,3% guzów litych</i>	851	-	-	61
- rak ślinianki	21 226	69	306	NTRK+ ok. 1%	69	10
- czerniak	391	1,14	18 (<i>rearanżacja NTRK występuje u prawie 90% chorych na raka ślinianek w podtypie MASC, który stanowi 4,5% raków ślinianek</i>)	NTRK+ nawet do 90% w wybranych typach histopat	1,14	3 (<i>rearanżacja NTRK występuje tylko w podtypie MASC, który stanowi ok. 4,5% raków ślinianek</i>)
- rak jelita grubego i jelita ślepego	3 698	30	11	NTRK+ <1%	30	2
- mięsak tkanek miękkich (GIST)	18 701	165	112	NTRK+ <1%	165	10
- mięsak tkanek miękkich innych niż GIST	Ok. 900	0,36	11	NTRK+ do 25%	0,36	1
- rak piersi	Ok. 1 000	7,5	12 (<i>rearanżacja NTRK występuje u 1% chorych na mięsaki i u 2,1% chorych na mięsaka macicy</i>)	NTRK+ <5%	7,5	1
- mięsak kości	19 023	225	28 (<i>rearanżacja NTRK występuje u <1% chorych na inwazyjnego raka piersi i u 95% chorych na wydzielniczego raka piersi, który stanowi 4,5% rozpoznanych tego nowotworu</i>)	NTRK+ <1%	255	3 (<i>rearanżacja NTRK występuje niemal wyłącznie w rzadkim wydzielniczym raku piersi</i>)
- rak dróg żółciowych	355	1,35	2	NTRK+ <5%	1,35	2
	1 509	3	8 (<i>rearanżacja NTRK występuje u 3,6% chorych na raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, który</i>	NTRK+ <5%	3	3

Wskazanie	Obecna liczba chorych			Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją		
	Prof. dr. hab. Tomasz Kubiатовski*	Dr. Emilia Filipczyk-Cisarż	Prof. dr. hab. Paweł Krawczyk	Prof. dr. hab. Tomasz Kubiатовski*	Dr. Emilia Filipczyk-Cisarż	Prof. dr. hab. Paweł Krawczyk
			<i>w statystykach nie jest różnicowany z rakiem wątrobowokomórkowym</i>			
- guzy OUN/glejaki	2 626	6,3	65 (rearanżacja NTRK występuje u 1,2% chorych na glioblastoma, 2,1% chorych na wysoko zróżnicowanego glejaka oraz u 3,1% chorych na astrocytoma)	NTRK+ <5%	6,3	5
- rak trzustki	3 837	2,1	38	NTRK+ <1%	2,1	10
- rak tarczycy	4 193	45	220 (rearanżacja NTRK występuje u 8,8% chorych na raka brodawkowego tarczycy, który stanowi 60% nowotworów tarczycy i u 1,2% chorych na inne typy raka tarczycy)	NTRK+ do 25%	45	10 (rearanżacje NTRK występują znacznie częściej w raku brodawkowym tarczycy)
- inne lokalizacje guzów litych nie wskazane powyżej	-	-	20	-	-	1

Skróty: GIST – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. ang. Gastrointestinal Stromal Tumor), NDRP – niedrobnokomórkowy nowotwór płuca (ang. non-small cell lung carcinoma), NTRK – gen receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase), OUN – ośrodkowy układ nerwowy

*prof. Kubiатовski podał informację o liczbie pacjentów z guzami litymi oraz odsetki pacjentów NTRK+

Dane z bazy NFZ

Ze względu na brak refundacji w ramach NFZ badania obecności fuzji genu NTRK zrezygnowano z próby oszacowania populacji wnioskowanej na podstawie danych NFZ dotyczących pojedynczych rozpoznań guzów litych.

Komentarz Analityków Agencji

Dane otrzymane od ekspertów klinicznych są w bardzo znacznym stopniu rozbieżne. Oszacowania liczebności populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wahają się od 30 do prawie 2,3 tys. osób, i to pomimo, iż wydaje się, że wszyscy eksperci uwzględniali w swoich szacowaniach częstość występowania rearanżacji genów NTRK (eksperti odnoszą się w swoich odpowiedziach wprost do tej kwestii, która była też uwzględniona i podkreślona w przesłanym im zapytaniu). Wskazuje to na znaczną niepewność tego parametru i niepewność szacowania wielkości populacji wnioskowanej jako takiej.

3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 27.09 – 3.11.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia guzów litych), w tym leczenia guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK).

Z uwagi na fakt, iż wnioskowana technologia może być stosowana w szeregu rozpoznań, wyszukiwanie ograniczono do trzech źródeł:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://ptok.pl/>)
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>)
 - National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>)

Odnaleziono wytyczne wszystkich 3 organizacji dla następujących wskazań: niedrobnokomórkowego raka płuca, czerniaka, nowotworu jelita grubego, mięsaka tkanek miękkich GIST, mięsaków tkanek miękkich innych niż GIST, mięsaka kości, nowotworu piersi, nowotworu dróg żółciowych, guzów OUN, nowotworów trzustki i tarczycy.

Dla nowotworu ślinianki zidentyfikowano jedynie wytyczne polskie i amerykańskie. Nie zidentyfikowano wytycznych dla nowotworu jelita ślepego i mięsaka tkanek miękkich u dzieci.

Najważniejsze informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu pacjentów z guzami litymi i z guzami, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. W większości przypadków opis ograniczono do przedstawienia wytycznych odnoszących się do kolejnych linii leczenia lub terapii choroby przerzutowej. W części przypadków zaprezentowano zalecenia dotyczące wcześniejszych linii leczenia, gdyż wśród zalecanych terapii znajdowała się wnioskowana technologia.

Tabela 19. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
NDRP niedrobnokomórkowy nowotwór płuca (ang. non-small cell lung carcinoma)	<p>WYTYCZNE 2019</p> <p><u>Leczenie paliatywne NDRP (stopień IV):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> paliatywna CHT (u chorych z zaawansowanym NDRP wykazano wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia) terapia skojarzona cisplatyny (w dawce 75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) z: <ul style="list-style-type: none"> etopozydem (100–120 mg/m² dożylnie — dzień 1., 2. i 3.) winorelbina (25–30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 8. lub 25–30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 60–80 mg/m² doustnie — dzień 8. lub 60–80 mg/m² doustnie — dzień 1. i 8.) gemcytabiną (1000–1250 mg/m² — dzień 1. i 8.) docetakselem (75 mg/m² — dzień 1.) paklitakselem (200 mg/m² — dzień 1.) pemetreksedem* (500 mg/m² — dzień 1.) (*cisplatyna w dawce 75 mg/m² – dzień 1.) <p>Karboplatyna przy przeciwwskazaniach do stosowania cisplatyny w ww. połączeniach (gemcytabina i pemetreksed zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną).</p> <p>Schematy bez pochodnych platyny można rozważać jedynie w sytuacji przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków, rozważa się wówczas jednolekową CHT (np. winorelbina).</p> <p>Czas trwania paliatywnej CHT zależy od jej skuteczności i tolerancji, co uzasadnia ocenę efektów leczenia nie później niż po podaniu 2. cyklu. Leczenie nie powinno przekraczać 3-4 cykli, ale u chorych z widoczną poprawą można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli).</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie ukierunkowane molekularnie - inh bitory kinazy tyrozynowej EGFR, dostępne Polsce: <ul style="list-style-type: none"> inhibitory EGFR I generacji (erlotyn b 150 mg/dobę, gefitynib 250 mg/dobę) inhibitory EGFR II generacji (afatyn b 40 mg/dobę) 	<p>WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego NDRP (stadium III)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CHT na bazie platyny (preferowana cisplatyna) (I, A) stosowanie standardowej praktyki klinicznej w skojarzeniu z inhibitorami anty PD(L)-1 (ang. <i>(neo)adjuvant anti PD(L)-1 checkpoint</i>) – ocena stanu klinicznego po CHT <p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego stadium NDRP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CHT leczenie z wyboru u chorych zakwalifikowanych jako pacjenci nieoperacyjni w stopniu IIIA i IIIB (I, A), jeśli z jakiegoś powodu nie jest możliwa to alternatywą jest CHT, a następnie RT (I, A) przy braku przeciwwskazań CHT skojarzona z radioterapią w III stadium oparta na cisplatynie (I, A) u chorych z rakiem nieplaskonabłonkowym stosuje się skojarzenia (I, A): <ul style="list-style-type: none"> cisplatyna + etopozyd cisplatyna + alkaloid Vinca (zazwyczaj cisplatyna + winorelbina) cisplatyna + emetreksed paklitaksel + karboplatyna (wymaga potwierdzenia skuteczności) w okresie okołoperacyjnym zalecane są 3 do 4 cykli CHT na bazie cisplatyny (I, A) łączna dawka co najmniej 300mg/m² (II, B) zaleca się przyjmowanie 60-66 Gy3 CHT w 30-33 codziennych frakcjach (I, A) maksymalny czas trwania terapii nie powinien przekraczać 7 tygodni (III, B) w przypadku nieoperacyjnego NDRP w III stadium z ekspresją PD-L1 na ≥1% komórek nowotworowych, u pacjentów, u których nie nastąpiła progresja choroby po dwóch lub więcej cyklach chemioradioterapii opartej na platynie, rekomenduje się durwalumab od 1. do 42. dnia po zakończeniu chemioradioterapii, (leczenie 	<p>WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Leczenie celowane chorych z NDRP w przypadku występowania mutacji NTRK 1/2/3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie przed I linią leczenia: <ul style="list-style-type: none"> preferowane: larotrektytib lub entrektytib (dla stanu sprawności 0-4) – w przypadku progresji opcje stosowane w początkowej terapii przydatne w niektórych sytuacjach – opcje stosowane w początkowej terapii raka gruczołowego i raka kolczystokomórkowego a w przypadku progresji larotrektytib lub entrektytib Rozpoznanie podczas pierwszej linii leczenia <ul style="list-style-type: none"> Dokończenie zaplanowanej terapii, w tym terapii podtrzymującej lub jej przerwanie i rozpoczęcie terapii larotrektytibem lub entrektytibem – w przypadku progresji opcje stosowanie w początkowej terapii <p><u>Leczenie ogólnoustrojowe w przypadku zaawansowanego lub przerzutowego NDRP – kolejne linie leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stan sprawności 0-2: <ul style="list-style-type: none"> bez wcześniejszej immunoterapii: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab (siła rekomendacji 1) inne rekomendowane (z wcześniejszą immunoterapią lub bez niej): docetaksel, gemcytabina, ramucirumab/docetaksel i premetreksed (w przypadku raka gruczołowego) stan sprawności 3-4: BSC <p><u>Leczenie ogólnoustrojowe w przypadku zaawansowanego lub przerzutowego NDRP – progresja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> opcje stosowane w przypadku kolejnych linii leczenia PS 0-2: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, docetaksel (siła rekomendacji 2B), ramucirumab/docetaksel (siła rekomendacji: 2B) BSC (stan sprawności 3-4) w przypadku dalszej progresji: BSC lub udział w badaniu klinicznym

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitory III generacji (ozymertyn b – w Polsce dotychczas refundowany tylko w II linii leczenia) • ALK (w Polsce kryzotynib) • ROS1 • inhibitory PD-1 (w Polsce niwolumab, pembrolizumab (I, A)) • immunoterapia • paliatywna RT (I,A) (u pacjentów z przerzutami w klatce piersiowej, OUN i kościach) • leczenie objawowe • pleurodeza z zastosowaniem talku – u pacjentów z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej (II, A) 	konsolidacyjne – wykazano poprawę przeżycia (I,A)	
Nowotwór ślinianki	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2014</p> <p>Niezależnie od lokalizacji podstawową metodą leczenia chorych na raka gruczołów ślinowych jest całkowita resekcja.</p> <p>Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazania indywidualne (po uwzględnieniu zaawansowania raka, stopnia sprawności, wieku), • paliatywna RTH, • leczenie objawowe. 	b/d	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Nawrotowy, nieresekcyjny lub przerzutowy rak ślinianek (bez możliwości przeprowadzenia operacji lub radioterapii)</u></p> <p>Wybór terapii ogólnoustrojowej powinien być indywidualny i dostosowany do charakterystyki pacjenta (stan sprawności, cele terapeutyczne)</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane opcje – brak • inne rekomendowane opcje: <ul style="list-style-type: none"> ○ chemioterapia (np.: cysplatyna/ winorebina lub cysplatyna/ dokсорubicyna/ cyklofosfamid (kategoria 2B)) • przydatne w niektórych sytuacjach np.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Terapia NTRK dla pacjentów z fuzją genu NTRK: larotrektyńb i entrektyńb ○ lenwatynib (kategoria 2B) dla pacjentów z rakiem gruczołowo-torbielowatym ○ aksytyn b (kategoria 2b) ○ sorafenib (kategoria 2B) ○ pembrolizumab (dla guzów z dużym obciążeniem mutacjami) <p>W przypadku nawrotu raka lokalnie preferowany jest udział w badaniu klinicznym.</p> <p>W przypadku odległych przerzutów terapia ogólnoustrojowa, operacja usunięcia przerzutów lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC).</p>

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
Czerniak	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2019</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z mnogimi nieresekcyjnymi czerniakami skóry należy zastosować metody 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 (III, B) lub leczenie systemowe. <p><u>Stadium uogólnienia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> po kwalifikacji chorego do leczenia chirurgicznego lub systemowego w IV stopniu zaawansowania dokonuje się oceny zaawansowania choroby w oparciu o badania obrazowe lub badania PET-TK (jedynie izolowane ogniska przerzutowe kwalifikowane do resekcji) przy zmianach wtórnych w skórze, tkankach miękkich, pozaregionalnych węzłach chłonnych zawsze rozważa się możliwość wycięcia (podobne postępowanie również przy izolowanych przerzutach do narządów mięszowych) przy zmianach niemożliwych do wycięcia postępowanie uzależnione jest od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym – leczenie neurochirurgiczne i/ lub napromieniowanie ośrodkowego układu nerwowego (stereotaktycznego lub radiochirurgii) RHT w leczeniu paliatywnym u chorych z przerzutami w tkankach miękkich (owrzodzenia, ból) i kościach (ból) immunoterapia nieswoista za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-CTLA4 lub anti-PD1 (niwolumab lub pembrolizumab) hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) oraz leczenie ukierunkowane molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (I, A) udział w prospektywnych badaniach klinicznych 	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2019</p> <p><u>Leczenie w nieoperacyjnym stadium III/IV</u> Na każdym etapie leczenia powinno się rozważać kwalifikacje pacjentów do badań klinicznych.</p> <p><u>I linia leczenia u pacjentów z nieresekcyjnym czerniakiem w stadium III i IV z mutacją BRAF (typ dziki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeciwciała anti-PD1 (niwolumab, pembrolizumab), standardem leczenia dla wszystkich pacjentów niezależnie od mutacji BRAF (I, A) przeciwciała anti-PD1 (nivolumab) z przeciwciałami CTLA-4 (ipilimumab) (I, A) U chorych z mutacją BRAF (II, B) inhibitory BRAF V600 (wemurafenib, dabrafenib, enkorafenib) w skojarzeniu z inhibitorami MEK (kobimetynib, trametyn b, binimetyn b) T-VEC w stadium nieresekcyjnym IIIB/C, IVM1a (I, B) kolejnym etapem są badania kliniczne i ponowna immunoterapia (IO) za pomocą ipilimumabu, jeśli nie podawano wcześniej, niwolumab lub pembrolizumab (jeśli kolejna linia leczenia została podana po niepowodzeniu leczeniem IO) (II,B) lub ponowne podanie ipilimumabu/niwolumabu (jeśli nie były podawane) (IV, B) <p><u>Leczenie II linii nieoperacyjnego czerniaka w stadium III/IV z obecnością mutacji BRAF bez IO w I linii leczenia:</u> Leczenie w II linii jest zależne od zastosowanego leczenia w I linii.</p> <ul style="list-style-type: none"> przeciwciała anti-PD1 (I, A) przeciwciała anti-PD1 w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CTLA-4 (I, A) talimogenu laheroareowek (T-VEC) (I, B) inhibitor BRAF lub inhibitor MEK (I, A) w kolejnym etapie udział w badaniu klinicznym lub ponowne podanie IO (ipilimumab jeśli nie był podawany wcześniej, niwolumab lub pembrolizumab, jeśli kolejna linia leczenia została podana po niepowodzeniu leczeniem 	<p style="text-align: center;">WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Leczenie w przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniaku (II i kolejna linia leczenia):</u> Terapia systemowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapia przeciwciałami anti-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab) niwolumab/ipilimumab pembrolizumab/ niskie dawki ipilimumabu – progresja nowotworów po uprzednim leczeniu przeciwciałami anti-PD-1 kombinowana terapia celowana w przypadku obecności mutacji genu BRAF V600 (dabrafenib/trametynib, wemurafenib/kobimetynib lub enkorafen b/binimetynib) inne zalecane schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ipilimumab wysokie dawki IL–2 <p><u>W szczególnych przypadkach należy rozważyć zastosowanie następujących schematów leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ipilimumab/doogniskowy T-VEC [Siła rekomendacji: 2B] terapia lekami cytostatycznymi imatynib w przypadku guzów z mutacją KIT larotrektytib lub entrektytib w przypadku guzów z obecnością fuzji genów NTRK binimetynib w przypadku guzów z mutacją NARS, które uległy progresji po wcześniejszym leczeniu inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego [Siła rekomendacji: 2B] najlepsza terapia wspomagająca (BSC)

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<ul style="list-style-type: none"> dakarbazylna – lek cytostatyczny, jedyny zarejestrowany w uogólnionym czerniaku, ograniczona skuteczność (podawanie przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200 mg/m²) stosowanie chemioterapii ogranicza się do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii (I,A) 	<p>IO) (II,B) lub ponowne podanie ipilimumabu/niwolumabu (jeśli nie były podawane) (IV, B)</p> <ul style="list-style-type: none"> u niektórych pacjentów można rozważyć leczenie po progresji choroby (IV, C) <p><u>Leczenie II linii nieoperacyjnego czerniaka w stadium III/IV z obecnością mutacji BRAF po leczeniu IO w I linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitor BRAF lub inhibitor MEK (I, A) przeciwciała anti-PD1 (I, A) przeciwciała anti-PD1 w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CTLA-4 (I, A) talimogenu laheroareówek (T-VEC) (I, B) w kolejnym etapie udział w badaniu klinicznym lub podanie inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) <p><u>Leczenie nieoperacyjnego czerniaka w stadium III/IV z obecnością mutacji NRAS (I, B):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeciwciała anti-PD1 (I, A) przeciwciała anti-PD1 w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CTLA-4 (I, A) talimogenu laheroareówek (T-VEC) (I, B) inhibitor MEK w kolejnych etapach badania kliniczne i ponowna IO ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem – leczenie przerzutów do mózgu (III, A) napromienianie stereotaktyczne (B), leczenie ogólne (B), usunięcie neurochirurgiczne (C) w pojedynczych przerzutach do OUN terapia ogólnoustrojowa (A), usunięcie chirurgiczne (C), napromienianie stereotaktyczne (C) w pojedynczych przerzutach do płuc, nerek i innych terapia ogólnoustrojowa w przypadku licznych przerzutów (A) radioterapia (B), modulatory obrotu kostnego (ang. bone-modifying agents) (C) w przypadku bolesnych przerzutów do kości <p>Kolejne linie leczenia nie są oparte na dowodach naukowych.</p>	

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		Alternatywą są badania kliniczne, immunoterapia, ChT z DTIC lub temozolomidem lub innymi lekami w leczeniu paliatywnym lub jako terapia pomostowa (II,C).	
Nowotwór jelita grubego	<p>WYTYCZNE 2015</p> <p>Zasadniczą rolę odgrywa leczenie chirurgiczne, dotyczy to również chorych z obecnością przerzutów odległych, istotna jest chemioterapia zarówno uzupełniająca, jak i w postępowaniu paliatywnym.</p> <p><u>Leczenie III linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab w monoterapii (pierwsze podanie 400 mg/m² wlew i.v. przez 2 h, a następnie 250 mg/m² wlew i.v. przez 1 h co 7 dni) – poprawa parametrów dotyczących przeżycia u chorych leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną w porównaniu z leczeniem objawowym oraz poprawa jakości życia • panitumumab (6 mg/kg wlew i.v. przez 1 h co 14 dni) • przed rozpoczęciem leczenia cetuksymabem lub panitumumabem należy wykazać obecność EGFR oraz prawidłowość genów RAS • monoterapia regorafen bem (160 mg p.o. 1 × dz., dzień 1.–21. co 28 dni) ryzyko działań niepożądanych u znacznej części chorych, niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego 	<p>WYTYCZNE 2019</p> <p><u>Leczenie III linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kombinacje fluoropirymidyn, 5-FU, kapecytabiny, oksaliplatyny stanowią podstawę w leczeniu uzupełniającym III stadium raka jelita grubego (I, A) • strategię leczenia raka okrężnicy III stopnia uwzględniają wysokie (T4 i/lub N2) oraz niskie ryzyko (T1-3N1) (oparte na analizie post hoc) • leczenie adiuwantowe oparte na oksaliplatynie w III stadium raka jelita grubego: <ul style="list-style-type: none"> • 3 miesiące CAPOX (kapecytabina + oksaliplatyna) (choroba T1-3 N1)) (II, A) • 6 miesięcy CAPOX (choroba T4 lub N2) (I, A) • 6 miesięcy FOLFOX (leukoworyna + fluorouracyl + oksaliplatyna) (choroba T4 lub N2) (I,A) z uwzględnieniem charakterystyki pacjenta i chorób współistniejących (FOLFOX ma wyższe ryzyko neutropenii) <p>W przypadku pacjentów nieodpowiadających na leczenie lub nietolerujących oksaliplatyny stosuje się wlew kapecytabiny lub LV5FU2 (leukoworyna/5-fluorouracyl) przez 6 miesięcy. (I,A).</p> <p>Ważne jest, aby jak najszybciej po zabiegu (nie później niż 8 tygodni) rozpocząć adiuwantową chemioterapię (I, A).</p> <p><u>Klasyfikacja TNM:</u></p> <p>T1 – guz nacieka warstwę podśluzówkową; T2 – guz nacieka błonę mięśniową właściwą; T3 – guz nacieka warstwę podsukowiczą lub niepokryte otrzewną tkanki okołokręnicze lub okołodbytnicze; T4 – guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury anatomiczne i/lub powoduje perforację otrzewnej trzewnej;</p>	<p>WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Kolejne linie leczenia chorych z zaawansowanym lub przerzutowym stadium nowotworu jelita grubego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bez względu na rodzaj stosowanych we wcześniejszych liniach terapii regorafen b lub leczenie skojarzone triflurydyną/typiracylem ± bewacyzumab lub najlepsza terapia wspomagająca (BSC) są opcjami terapeutycznymi dla pacjentów, którzy wykorzystali wszystkie dostępne schematy leczenia (w tym m.in.: FOLFOX lub CAPEOX w skojarzeniu bądź nie, irynotekan lub enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem i panitumumabem, niwolumab ± ipilimumab lub pembrolizumab lub trastuzumab + pertuzumab lub lapatynib). • Panel wskazał larotrectynib i entrektytib jako opcje w kolejnych liniach leczenia ogólnoustrojowego dla chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego z obecnością fuzji genu NTRK, biorąc pod uwagę, że leki te nie będą odpowiednie dla większości pacjentów, mając na względzie rzadkość występowania fuzji genu NTRK w populacji pacjentów z rakiem jelita grubego. <p>Brak jest wytycznych odnoszących się odrębnie do raka jelita ślepego.</p>

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		N – regionalne węzły chłonne; N1 – przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych; N2 – przerzuty w co najmniej 4 regionalnych węzłach chłonnych.	
Nowotwór jelita ślepego	b/d	b/d	b/d
Mięsak tkanek miękkich GIST	<p>WYTYCZNE 2017</p> <p><u>Leczenie w stadium zaawansowanym – brak możliwości resekcji lub uogólnienie nowotworu.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • imatyn b – obecnie standard leczenia chorych ze zmianami niemożliwymi do wycięcia, nawrotowymi lub przerzutami (I, A), częściowe remisje (50%) i stabilizacja choroby (36%), przyjmuje się, że leczenie imatyn bem należy kontynuować do chwili wystąpienia progresji nowotworu (nawet kilka lat), zaprzestanie może spowodować szybką progresję choroby • przy progresji dawkę imatynibu można zwiększyć z 400 mg do 800 mg na dobę • w przypadku zwiększenia dawki imatynibu do maksymalnej, w celu przezwyciężenia oporności na leczenie imatynibem stosuje się inhibitory kinaz tyrozynowych II linii – sunitynib (rozpoczyna się leczenie od dawki 50 mg w 6-tygodniowym schemacie – 4 tygodnie aktywnego leczenia i 2 tygodnie przerwy) • regorafenib – zarejestrowany jako III linia postępowania (I,A) udowodniono wydłużenie przeżyć wolnych od progresji u chorych opornych na imatynib i sunityn b. • sorafenib – leczenie poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego w Polsce w przypadku oporności na imatynib i sunitynib (II, A) • w przypadku dalszej progresji należy rozważyć włączenie chorego do badań klinicznych z nowymi lekami (BLU-285, DCC-2618, crenolanib) • leczenie zabiegowe można rozważać w przypadku zmian objawowych lub ograniczonej 	<p>WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Leczenie GIST w stadium zaawansowania lub z przerzutami:</u></p> <p>Mutacje wrażliwe na leczenie imatynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • imatynib (w standardowej dawce 400 mg dziennie) – standardowe leczenie I rzutu w przypadku stanów miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych przerzutowych z wyjątkiem GIST bez mutacji KIT/PDGFR A lub z PDGFR A mutacją eksonu 18 D842V (I,A) • przy progresji dawkę imatynibu można zwiększyć z 400 mg do 800 mg na dobę (z wyjątkiem mutacji niewrażliwych) (III,B) u pacjentów z mutacją w eksonie 9 KIT standardowym leczeniem jest imatynib w dawce 800 mg (III,B) • przy braku odpowiedzi na leczenie imatynibem – sunitynib 50 mg na dobę 4 tygodnie włączenie/2 tygodnie przerwy lub alternatywnie schemat 37,5 mg raz dziennie (I,A) – standardowe leczenie II rzutu w przypadku potwierdzonej progresji lub rzadkiej nietolerancji • regorafenib 160 mg dziennie jest standardową terapią III rzutu u pacjentów z progresją lub brakiem odpowiedzi na imatynib i sunitynib (I,A) • rypretyn b w dawce 150 mg na dobę jest standardem leczenia IV linii u pacjentów z progresją lub nietolerancją imatynibu, sunityniby, regorafenibu (I,A) • w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, ale kontrolowanej progresji zaleca się wycięcie/ablację postępującej zmiany 	<p>WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Leczenie chorych z GIST w stadium przerzutowym, nieresekcyjnym i nawracającym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku progresji choroby po zastosowaniu imatyniby, sunitynibu a następnie regorafen bu jako czwartą linię leczenia wytyczne zalecają stosowanie ripretynibu (siła dowodów 1) • w przypadku postępującej progresji należy rozważyć udział chorego w badaniach klinicznych, lub wdrożyć BSC, lub przeprowadzić biopsję w celu wykrycia rzadkich mutacji lub zastosować technologie przydatne w niektórych sytuacjach (dla których dostępne są ograniczone dane): <ul style="list-style-type: none"> ○ awaprytnib ○ kabozantynib ○ dasantynib (dla pacjentów z mutacją PDGFR A DV) ○ ewerolimus + TKI ○ larotrektynib lub entrektynib (dla chorych z fuzją genów NTRK) ○ nilotin b ○ pazopanib ○ sorafenib

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<p>progresji choroby (termoablacja zmian falami radiowymi, resekcja chirurgiczna, chemoembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej).</p> <ul style="list-style-type: none"> w niektórych przypadkach należy rozważyć powrót do kontynuacji leczenia imatynibem w dobowej dawce 400 mg (spowolnienie postępu choroby) 	<p>nowotworowej (IV,C) i kontynuacji leczenia imatynibem do czasu progresji (I,A)</p> <p><u>Mutacje niewrażliwe na imatynib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z mutacją PDGFRA eksonu 18 D842V standardowym leczeniem I rzutu jest awaprytynib w dawce 300 mg na dobę (III,A) pacjenci z niedoborem SDH są niewrażliwi na imatynib i mogą wykazywać pewną wrażliwość na inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI): sunitynib i regorafenib (III,B) pacjenci z mutacją w genie NTRK są wrażliwi na leczenie inhibitorami NTRK (larotrektytib, entrektytib) (III,A) inhibitory BRAF (w tym kombinacje BRAFeMEK) u pacjentów z mutacją BRAF jest to wskazanie pozarejestacyjne (V,B) sunitynib w fazie badań klinicznych (I,A) regorafenib 160 mg dziennie jest standardową terapią III rzutu u pacjentów z progresją lub brakiem odpowiedzi na imatynib i sunitynib (I,A) ripretynib w dawce 150 mg na dobę jest standardem leczenia IV linii u pacjentów z progresją lub nietolerancją imatynibu, sunityniby, regorafenibu (I,A) przy braku odpowiedzi u pacjentów z przerzutowym GIST należy rozważyć udział w badaniach klinicznych RT w leczeniu paliatywnym (IV,B) 	
<p>Mięsak tkanek miękkich innych niż GIST</p>	<p>WYTYCZNE 2017</p> <p><u>Leczenie w stadium uogólnienia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wstępną CTH, chirurgiczne wycięcie przerzutów i następową CTH rozważa się u chorych z pierwotnie operacyjnymi przerzutami ograniczonymi do jednego narządu (głównie płuc). w IV stopniu zaawansowania mięsaka tkanek miękkich u pacjentów z zaawansowanymi nieresekcyjnymi przerzutami, leczenie powinno być indywidualizowane (CTH, RTH, leczenie objawowe) trabektedyna w leczeniu L-mięsaków po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia 	<p>WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Leczenie zaawansowanych/ przerzutowych mięsaków tkanek miękkich kwalifikujących się do resekcji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z pojedynczymi przerzutami standardowym leczeniem jest leczenie chirurgiczne (całkowite wycięcie wszystkich zmian) (IV, B), opcjonalnie chemioterapia (IV, B) w przypadku izolowanych przerzutów do płuc można też rozważyć inne leczenie miejscowe takie jak stereoablacja lub RT w przypadku mnogich przerzutów do płuc standardowym leczeniem jest CHT (III, B) 	<p>WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Mięsaki tkanek miękkich w podtypach niespecyficznych (ang. non-specific subtypes) w monoterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w pierwszej linii leczenia zaawansowanego/ przerzutowego raka wytyczne jako preferowaną terapię zalecają schematy oparte na antracyklinach, inne rekomendowane opcje obejmują schematy oparte na gemcytabinie, a jako przydatne w niektórych sytuacjach wytyczne wskazują m.in. pazopanib oraz gdy obecność fuzji genu NTRK entrektytib i larotrektytib w kolejnych liniach leczenia zaawansowanego/ przerzutowego raka wytyczne zalecają:

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<p>(potwierdzone w badaniach III fazy z losowym doborem chorych)</p> <ul style="list-style-type: none"> pazopanib – u chorych z zaawansowanym MTM (inne niż liposarcoma) po niepowodzeniu wcześniejszych CTH (w badaniu z losowym doborem chorych wykazał poprawę przeżyć wolnych od progresji wynoszącą 3 miesiące) erybulina – w zaawansowanych liposarcoma (I, B) poprawa przeżyć całkowitych w porównaniu z dakarbazyną w grupie chorych na zaawansowane liposarcoma i leiomyosarcoma po niepowodzeniu przynajmniej 2 linii leczenia olaratumab w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu I linii zaawansowanych MTM (I,B) skojarzenie olaratumabu z doksorubicyną lub monoterapia doksorubicyną – wymaga dalszych badań <p>U pacjentek z mięsakami macicy, w guzach miejscowo zaawansowanych nieoperacyjnych rozważa się stosowanie paliatywnej radioterapii. (III, B)</p>	<ul style="list-style-type: none"> nieresekcyjne choroby płuc i przerzuty pozapłucne są standardowo leczone CHT (I, A) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym, nieresekcyjnym mięsakiem stosuje się leczenie paliatywne. Standardowym leczeniem I rzutu jest terapia antracyklinami (doksorubicyna) (I, A) lub doksorubicyną w skojarzeniu z dakarbazyną (IV, B) lub ifosfamidem (I, B) w naczyniakomięsaku taksany (III, B) lub alternatywnie gemcytabina w połączeniu z docetakselem (V, B) imatynib jest standardową terapią medyczną u chorych z rzadko występującym włókniakomięsakiem guzowatym skóry (DFSP, ang. dermatofibrosarcoma protuberans) (III, A) inhibitory NTRK larotrektyinib oraz entrektyinib (III, A) są standardowym leczeniem u pacjentów z miejscowo zaawansowaną lub przerzutową chorobą z mutacją NTRK <p><u>Kolejne linie leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci którzy otrzymali już CHT, która nie przyniosła rezultatów, mogą być leczeni ifosfamidem wysoka dawka ifosfamidu w postaci ciągłej fuzji przez 14 dni (14g/m²) może być opcją dla pacjentów, którzy otrzymali już we wcześniejszym leczeniu standardową dawkę (9g/m²) ifosfamidu (IV, C) trabectedyna w drugiej i dalszych liniach leczenia zaawansowanego STS, wykazała skuteczność w LMS i liposarcoma (I, B), trabectedyna ma również zastosowanie w połączeniu z RT w różnych typach mięsaków (III, B) 	<ul style="list-style-type: none"> opcje preferowane: erybulina (kategoria 1 rekomendacji dla tłuszczakomięsaka), pazopanib, trabectedyna (kategoria 1 rekomendacji dla tłuszczakomięsaka, mięśniakomięsaka) Inne rekomendowane opcje: dakarbazyna, ifosfamid, temozolomid, winorelbina, regorafen b przydatne w niektórych sytuacjach: pembrolizumab (śluzak, niezróżnicowany mięsak wielopostaciowy, naczyniakomięsak, niezróżnicowane mięsaki) <ul style="list-style-type: none"> w przypadku raka nieresekcyjnego lub choroby w IV stopniu zaawansowania, w przypadku których nastąpiła progresja lub brak możliwości resekcji zmiany po terapii ogólnoustrojowej i/lub radioterapii zalecana jest terapia paliatywna lub najlepsze leczenie wspomagające.
Mięsak tkanek miękkich u dzieci	b/d	b/d	b/d
Mięsak kości	<p>WYTYCZNE 2018</p> <p>Pierwotne nowotwory złośliwe kości powinny być leczone w zespołach wielospecjalistycznych (IV, A) z uwagi na fakt że większość z nich wymaga postępowania skojarzonego (leczenie chirurgiczne i</p>	<p>WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Leczenie kostniakomięsaka (OS):</u></p>	<p>WYTYCZNE 2022</p> <p><u>Przerzutowy chrzęstniakomięsak:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> choroba oligometastatyczna: resekcja chirurgiczna (jeśli jest możliwa), radioterapia

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<p>chemioterapią). Celem jest uzyskanie miejscowej kontroli mięsaka przez radykalne leczenie chirurgiczne.</p> <p><u>Leczenie paliatywne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CHT z jednoczesnym wycięciem przerzutów (metastazektomia), w przypadku przerzutów w płucach uzasadnione jest wycinanie mnogich przerzutów oraz wielokrotne torakotomie (III, B) • wybór schematu leczenia CTH II linii zależy od pierwotnego schematu leczenia, stosuje się : <ul style="list-style-type: none"> ○ ifosfamid ○ etopozyd ○ metotreksat w skojarzeniu z kwasem foliowym (stosowany w niektórych ośrodkach, szczególnie młodzi chorzy). • u pacjentów chorych na mięsaki drobnokomórkowe z pierwotnym uogólnieniem stosuje się takie same schematy leczenia jak we wczesnym stadium choroby (ifosfamid lub cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd i winkrystyna) • u pacjentów z przerzutami w płucach uzyskujących całkowitą odpowiedź po CTH, powinno rozważyć się napromienianie całej objętości płucnej (III, B), w przypadku częściowej odpowiedzi wskazana jest resekcja przetrwałych zmian • u dzieci i młodzieży z mięsakiem Ewinga w sytuacji złej odpowiedzi na wstępną CTH lub wyjściowo licznych ognisk przerzutowych choroby można zastosować konsolidację leczenia wysokodawkowaną CTH z przeszczepieniem komórek macierzystych pobranych od chorego w trakcie I etapu leczenia; w progresji nowotworu konieczna jest zmiana schematu i/lub wcześniejsze leczenie ogniska pierwotnego • istotną rolę w leczeniu paliatywnym odgrywa RTH przerzutów w kościach 	<ul style="list-style-type: none"> • kostniakomięsak o niskim potencjale przerzutowym, powinien być leczony wyłącznie chirurgicznie (IV, B) • leczenie kostniakomięsaka resekcyjnego o wysokim stopniu złośliwości polega na multimodalnej CHT i chirurgii (II,A) <ul style="list-style-type: none"> ○ zlokalizowany – wg schematu: neoadjuwantowa CHT, zabieg chirurgiczny, a następnie adjuwantowa CHT (II,A) ○ przerzutowy – wg schematu: resekcja lub zniszczenie zmian przerzutowych, neoadjuwantowa CHT, zabieg chirurgiczny, a następnie adjuwantowa CHT • leczenie kostniakomięsaka nieresekcyjnego, pierwotnego/przerzutowego obejmuje CHT z lub bez RT (III,B) • doksorubicyna, cisplatyna, HD-MTX i ifosfamid wykazują działanie przeciwnowotworowe w kostniakomięsaku (I,A), u pacjentów >40 lat preferowane są schematy oparte o doksorubicynę, cisplatynę i ifosfamid (III,B) • leczenie nawracającego kostniakomięsaka z izolowanymi przerzutami do płuc lub LR to przede wszystkim leczenie chirurgiczne (IV,B) • u pacjentów niekwalifikujących się do operacji oraz u pacjentów z małymi przerzutami do płuc i kości alternatywnym miejscowym leczeniem jest ablacja falami radiowymi i stereotaktyczna RT (IV,B) • II linia CHT w przypadku nawrotu kostniakomięsaka obejmuje ifosfamid lub cyklofosfamid ewentualnie w połączeniu z etopozydem i/lub karboplatyną (III,B), gemcytabiną i docetakselem (IV,C), sorafenibem (III,B), regorafenibem (II,B) <p><u>Leczenie mięsaka Ewinga (ES)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat VDC/IE z kompresją interwałową jest obecnie preferowaną linią leczenia I rzutu (I,B) • u wybranych pacjentów ze słabą odpowiedzią na VIDE CHT i/lub objętością guza >200 ml, można rozważyć BuMel (I,B) • jeżeli całkowita resekcja guza nie jest możliwa należy zastosować samą RT (IV,A) 	<p>zmian nieoperacyjnych, rozważenie udziału w badaniu klinicznym</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozległe przerzuty: radioterapia, zabieg chirurgiczny i/lub terapie ablacyjne dla zmian dających objawy, rozważenie udziału w badaniach klinicznych lub wdrożenie terapii ogólnoustrojowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ chrzęstniakomięsaki w stadium z rozległymi przerzutami – dasatyn b lub pazopan b (w przypadku chrzęstniakomięsaka mezynchemalnego zaleca się postępowanie takie jak w mięsaku Ewinga) (Siła dowodu: 2B) ○ w przypadku zróżnicowanego kostniakomięsaka zaleca się postępowanie takie jak w kostniakomięsaku (Siła dowodu: 2B), natomiast w poszczególnych przypadkach zaleca się stosowanie iwosiden bu (dla chorych z mutacją IDH1) ○ w przypadku chrzęstniakomięsków w stadiach I-III żadna ze standardowych chemioterapii nie jest preferowana, natomiast w poszczególnych przypadkach zaleca się stosowanie iwosidenibu (dla chorych z mutacją IDH1) ○ obecność biomarkerów MSI-H/ dMMR – preferowany pembrolizumab ○ guzy o wysokiej gęstości mutacji (TMB ≥10 mutacji na megabazę) przydatny niektórych sytuacjach – pembrolizumab <p><u>Nawrotowy/ oporny na leczenie lub przerzutowy mięsak Ewinga</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • II linia leczenia <ul style="list-style-type: none"> ○ preferowane: cyklofosfamid i topotekan, irynotekan + temozolomid ± winkrystyna ○ inne rekomendowane schematy: docetaksel i gemcytabina i kabozantynib ○ w szczególnych przypadkach rozważyć można stosowanie: ifosfamid, karboplatyny lub etopozydu <p>W przypadku progresji po leczeniu I linii należy rozważyć radioterapię, operację w celu uzyskania lokalnej kontroli i leczenie przeciwbólowe, a w następnej kolejności chemioterapię lub najlepsze leczenie wspomagające.</p> <p>W przypadku przerzutowej choroby, gdy występują podwójne przerzuty należy przeprowadzić ich resekcję.</p>

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		<ul style="list-style-type: none"> Uzupełniająca RT (przedoperacyjna lub pooperacyjna) jest wskazana u pacjentów u których nie można wykonać całkowitej resekcji z odpowiednimi marginesami, przy dużej objętości guza lub słabej odpowiedzi histologicznej (IV,B), a także u pacjentów z ES zlokalizowanym w miednicy niezależnie od marginesów chirurgicznych, objętości guza czy odpowiedzi histologicznej (II, B) u pacjentów z przerzutami schemat CHT jest podobny jak w przypadku choroby bez przerzutów (III, B) w przypadku nawrotów schematy CHT obejmują środki alkilujące w połączeniu z inhibitorami topoizomerazy, irynotekan z temozolomidem, gemcytabiną i docetakselem, duże dawki ifosfamid lub karboplatyny z etopozydem (III,B) <p><u>Chrzęstniakomięsak (CS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chrzęstniakomięsaki wysokiego stopnia i wszystkie chrzęstniakomięsaki miednicy lub szkieletu osiowego należy poddać resekcji z szerokimi marginesami (IV,B) RT można rozważyć w sytuacji chrzęstniakomięsaka nieoperacyjnego, niekompletnej operacji w celu złagodzenia objawów (IV,B) RT w wysokich dawkach jest zalecana u pacjentów z chrzęstniakomięsakami podstawy czaszki (III,B) zlokalizowane MCS są zazwyczaj leczone neoadjuwantową/adjuwantową CHT łączącą antracyklinę i środki alkilujące (IV,C) neoadjuwantową/adjuwantową CHT można również rozważyć w przypadku zlokalizowanego DCS (V,C) <p><u>Chrzęstniak</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie chirurgiczne (IV,B) leczenie operacyjne R1-R2 i wysokodawkowa RT są leczeniem z wyboru w chrzęstniaku podstawy czaszki i struniaku górnego odcinka szyjnego (V,B) wskazaniem do ostatecznej RT są guzy nieoperacyjne (III,B) w przypadku nawrotu leczenie obejmuje operację i /lub RT i/lub terapie systemowe (III,B) 	<p>a w przypadku uogólnionych przerzutów należy kontynuować chemioterapię jedynie z zastosowaniem operacji paliatywnej lub zastosować radioterapię paliatywną zmian, które dają objawy lub zastosować inną technikę wykorzystywaną w leczeniu licznych przerzutów.</p> <p><u>Guzy olbrzymiokomórkowy kości niepodlegający resekcji lub występowanie przerzutów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> denosumab, w niektórych przypadkach - interferon alfa-2b, radioterapia, lub embolizacja w przypadku lokalnie występującej choroby lub obserwacja w przypadku przerzutów <p><u>Struniak</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku nawrotu miejscowego i/ albo operacyjne usunięcie, radioterapia i/ lub terapia ogólnoustrojowa: imatynib, dasatynib, sunitynib, a także w niektórych przypadkach – imatynib z cisplatiną lub sirolimusem, erlotynib, lapatynib w mięśniakach EGFR-pozytywnych, sorafenib w przypadku nawrotu z przerzutami: operacyjne usunięcie, radioterapia i/ lub terapia ogólnoustrojowa jw. i/ lub najlepsza terapia wspomagająca <p><u>Kostniakomięsak</u></p> <ul style="list-style-type: none"> II linia leczenia w nawrotowym/ opornym na leczenie lub przerzutowym raku <ul style="list-style-type: none"> preferowane: ifosfamid (wysokie dawki) ± etopozyd, regorafenib (Siła dowodów: 1), sorafenib inne rekomendowane: kabozantynib, cyklofosfamid i topotekan, docetaksel i gemcytabina, gemcytabina, sorafen b i ewerolimus (Siła dowodów: 2B) przydatne w niektórych przypadkach: cyklofosfamid i etopozyd, ifosfamid, karboplatyna i etopozyd, wysokie dawki metotreksatu, wysokie dawki metotreksatu, etopozyd i ifosfamid, 153Sm-EDTMP w nawrocie lub oporności po II linii leczenia. <p>W przypadku zmian niepodlegających resekcji zarówno w przypadku choroby przerzutowej, jak i lokalnie zaawansowanej zaleca się: resekcję jeśli jest możliwa, udział w badaniu klinicznym, paliatywną radioterapię lub najlepsze leczenie wspomagające.</p>

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		<p><u>Guz olbrzymiokomórkowy kości (GCTB)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w wybranych przypadkach resekcja en-bloc (IV,A), łyżeczkowanie adiuwantem (lub bez) (IV,C) denosumab – standardowe leczenie w nieresekcyjnym lub przerzutowym GCTB (III,A) <p><u>Nieróżnicowany, wielopostaciowy mięsak kości o wysokim stopniu złośliwości:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> schematy leczenia analogiczne do terapii kostniakomięsaka oraz całkowita resekcja en bloc (IV,B) 	
Nowotwór piersi	<p>WYTYCZNE 2018</p> <p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</u> <u>Rak piersi ER i/lub PgR-dodatni, HER2-ujemny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z progresją w trakcie leczenia IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym można zastosować tamoksyfen (I, B), skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 (I, B) lub eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo- treoninowej mTOR – ewerolimusem (I, B) w kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen lub fulwestrant (II, B). W wybranych przypadkach można zastosować octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (III, C) <p><u>Rak piersi HER2-dodatni</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anty-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B) w drugiej i kolejnych liniach leczenia najskuteczniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym – emtansyną (T-DM1) (I, A) w dalszych liniach leczenia można rozważyć stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (I, B) w trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A). 	<p>WYTYCZNE 2020</p> <p><u>Leczenie zaawansowanego raka piersi (ABC)</u> Terapia ogólnoustrojowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> preferowana jest jednolekowa CHT, jednak u pacjentów z szybką progresją kliniczną, z zagrażającymi życiu przerzutami trzewnym lub u chorych wymagających szybkiej kontroli objawów i/lub choroby powinna być wdrażana kombinowana CHT (I, A, zgodność 96%) antracykliny lub schematy oparte na taksanach (w monoterapii) są pierwszą linią leczenia CHT u chorych z HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi, w przypadku braku przeciwwskazań medycznych stosowanie kapecytabiny i winoreliny (I,A, zgodność 71%) (u pacjentek, u których priorytetem jest uniknięcie łysienia) taksany w monoterapii u pacjentów nie leczonych wcześniej taksanami i opornym na antracykliny zaawansowanym nowotworem piersi lub z maksymalną skumulowaną dawką lub toksycznością antracyklin rozważa się dalszą CHT (taksany w monoterapii); u pacjentów, u których priorytetem jest uniknięcie łysienia można zastosować kapecytabinę i winorelinę (I,A, zgodność 59%) kapecytabina (monoterapia), winorelina lub erybulina zalecane są u chorych leczonych wcześniej (leczenie uzupełniające i/lub przerzutów) antracykliną i taksanem, nie wymagających kombinowanej CHT; dodatkowe opcje leczenia obejmują gemcytabinę, pochodne platyny, antracykliny liposomalne, 	<p>WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Chorzy z nowotworem piersi stadium IV lub w przebiegu choroby nawracającej w stadium przerzutowym powinni otrzymać leczenie wspomagające i chemioterapię: HER2-ujemny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane <ul style="list-style-type: none"> taksany: paklitaksel; antracykliny: doksorubicyna i pegylowana liposomalna doksorubicyna anty–metabolity: kapecytabina i gemcytabina inhibitory mikrotubul: erybulina oraz winorelina związki platyny (dla chorych z potrójnie ujemnym nowotworem piersi i z mutacją BRCA 1/2) – karboplatyna i cisplatyna sacitizumab gowitekan-hziy – potrójnie ujemny rak piersi inne rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid taksany: docetaksel, paklitaksel związany z albuminą antracykliny: epirubicyna iksabepilion. Przydatne w niektórych sytuacjach: <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 paklitakselem lub paklitakselem związanym z albuminą;

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<ul style="list-style-type: none"> z uwagi na ryzyko powłok sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B) u chorych z cechą ER+/HER2+ po zakończeniu CHT stosowanej w skojarzeniu z anti-HER2 należy kojarzyć leczenie anti-HER2 z HT (III, B). <p><u>Rak piersi ER/PgR-ujemny lub ER/PgR-dodatni i oporny na hormonoterapię, HER2-ujemny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną CHT niskimi dawkami cyklofosfamid i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny (II, B) <p><u>Pozostałe zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> paliatywna RT jest postępowaniem z wyboru w nieoperacyjnych wznowach miejscowych, regionalnych zespołach uciskowych i bolesnych lub zagrażających złamaniem przerzutach kostnych (I, A) w RT przerzutów kostnych zaleca się stosowanie pojedynczych wysokich dawek (I, A) w mnogich bolesnych przerzutach kostnych, zwłaszcza niekwalifikujących się do RT, można rozważyć leczenie radioizotopami (III, C) nie zaleca się rutynowego wykonywania amputacji piersi u chorych w stadium uogólnienia nowotworu (I, C). paliatywne leczenie chirurgiczne należy rozważyć w celu łagodzenia objawów nowotworu, jeśli nie można tego osiągnąć innymi metodami (III, B) 	<p>taksany (terapia zindywidualizowana) (I, A, zgodność 77%)</p> <ul style="list-style-type: none"> czas stosowania każdego schematu i liczba powtórzeń powinny być dostosowane do każdego pacjenta indywidualnie (opinia eksperta, A, zgodność 96%) bewacyzumab jest zalecany jedynie w określonych przypadkach, jedynie w I linii leczenia (niewieka skuteczność w zakresie PFS, brak korzyści w przypadku OS) (I, C, zgodność 42%). <p><u>Terapia endokrynologiczna ER-dodatni, HER-ujemny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w późniejszych liniach leczenia stosuje się leki nie stosowane we wcześniejszych liniach leczenia w monoterapii (NSAI, SAI, tamoksyfen, fulwestrant, octan megestrolu, estrogen w małej dawce), może być także stosowany abemacyklilb w monoterapii (II, B, zgodność 98%) trwają badania porównujące leczenie endokrynologiczne + terapie celowane z jednolekową CHT (II, B) (wstępne wyniki nie wykazują różnic pod względem skuteczności) leczenie hormonalne po CHT (leczenie endokrynologiczne jako terapia podtrzymująca) nie zostało odpowiednio ocenione w randomizowanych badaniach klinicznych (II, B, zgodność 88%). <p><u>Terapia endokrynologiczna HER2-dodatni</u></p> <ul style="list-style-type: none"> po terapii I linii opartej na trastuzumabie zaleca się T-DM1 w drugiej i kolejnych liniach leczenia (wyższa skuteczność w porównaniu z innymi terapiami opartymi na HER2 w II linii) T-DM2 powinien być stosowany u chorych, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie terapii trastuzumabem (I, A, zgodność %) w kolejnych liniach leczenia trastuzumab można podawać z winorelbina, taksanami (jeśli nie były podawane w I linii leczenia) oraz kapecytabiną, erybuliną, antracyklinami liposomowymi, platyną, gemcytabiną lub metronomicznym CM (II, A zgodność 91%). <p><u>Leczenie zaawansowanego raka piersi potrójnie ujemnego:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> pakiitaksel/bewacyzumab <p><u>Leczenie chorych na inwazyjnego raka piersi nawracającego lub w stadium IV z dodatnim statusem HER2:</u></p> <p><u>Zalecane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Trzecia linia i kolejne – jedynie inne rekomendowane opcje (siła dowodu dla wszystkich poza wskazanymi 2A) tukatynib + trastuzumab + kapecytabina (Siła dowodów: 1) fam-trastuzumab derukstekan-nxki trastuzumab + docetaksel lub winorelbina trastuzumab + pakiitaksel ± karboplatyna kapecytabina + trastuzumab lub lapatyn b trastuzumab + lapatynib trastuzumab + inne terapie neratynib + kapecytabina marguteksymab-cmbk + chemioterapia (kapecytabina, erybulina, gemcytabina lub winorelbina) <p>Dodatkowo u pacjentek z nawrotowym/nieoperacyjnym, miejscowym lub regionalnym, stopnia IV (M1) rakiem należy przeprowadzić badanie biomarkerów w tym fuzji genu NTRK. Dla chorych z obecnością fuzji genu NTRK (chorzy bez znanej nabytej mutacji odporności), dla których brak jest satysfakcjonujących, alternatywnych opcji terapeutycznych lub, u których wystąpiła progresja choroby po przebytych leczeniu, przydatną opcję leczenia stanowi larotrektytib lub entrektytib (Siła dowodu: 2A).</p>

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		<ul style="list-style-type: none"> • u chorych na potrójnie ujemnego zaawansowanego raka piersi (niezależnie od statusu BRCA), leczonych we wcześniejszych liniach antracyklinami (z lub bez taksanów) w ramach terapii adjuwantowej, karboplatyna jest ważną opcją terapeutyczną (skuteczność porównywalna, profil bezpieczeństwa korzystniejszy niż docetaksacel) (I, A zgodność 91%) • u chorych na potrójnie ujemnego zaawansowanego raka piersi (niezwiązanego z BRCA) nie rekomenduje się żadnego innego schematu leczenia z wyjątkiem platyny • wszystkie zalecenia dotyczące chemioterapii chorych z guzami HER2-ujemnymi, dotyczą również chorych z potrójnie ujemnym zaawansowanym nowotworem piersi (I, A, zgodność 98%) 	
<p>Nowotwór dróg żółciowych</p>	<p>WYTYCZNE 2015</p> <p>Podstawą terapii jest leczenie chirurgiczne (u części pacjentów możliwe wyleczenie), mniejsze znaczenie mają chemioterapia i radioterapia (RTH).</p> <p><u>Paliatywne leczenie chirurgiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowane u większości chorych z nowotworem w stopniu T4 i żółtaczką • po stwierdzeniu zmiany nieresekcyjnej (w czasie laparotomii) należy wykonać endoskopowe zespolenie żółciowo-jelitowe jeśli nie jest to możliwe wykonuje się przezwątrobowy drenaż dróg żółciowych • w oparciu o badania III fazy powinno się uznać za standard postępowania chemioterapie – skojarzenie gemcytabiny z cisplatiną – wydłużenie czasu przeżycia, zmniejszenie względnego ryzyka zgonu • u pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do podania cisplatiny stosuje się gemcytabinę (GCB) w monoterapii lub skojarzenia GCB i FU. • w nawrotach należy uwzględnić paliatywną CHT 	<p>WYTYCZNE 2016</p> <p><u>Leczenie zaawansowanego oraz przerzutowego nowotworu dróg żółciowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • radykalna resekcja (z limfadenektomią) jedynym sposobem leczenia BTC, zakres zależy od podtypu nowotworu • terapia lokoregionalna, operacja oszczędzająca powinna być rozważona u chorych z początkowo nieoperacyjną chorobą u pacjentów odpowiadających na leczenie <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia uzupełniająca (radioterapia, chemioradioterapia lub chemioterapia) ○ rośnie doświadczenie w stosowaniu radioembolizacji przy użyciu mikrosfery 90Y u pacjentów z iCCA (IV,B) • należy zachęcać pacjentów do udziału w badaniach klinicznych • terapia neoadjuwantowa i przeszczep wątroby we wczesnym stadium CCA – w fazie eksperymentalnej <p><u>Leczenie paliatywne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia systemowa jest leczeniem z wyboru u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną lub nieoperacyjną, chemioterapia skojarzona dla pacjentów z PS 0- 	<p>WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Nieresekcyjny i przerzutowy rak dróg żółciowych:</u> Terapia pierwszej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ gemcytabina/cisplatiną (Siła dowodu: 1) • inne rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ 5-fluorouracyl + oksaliplatiną lub cisplatiną (siła dowodu: 2B) ○ kapecytabina + cisplatiną (siła dowodu: 2B) lub oksaliplatiną ○ gemcytabina + paklitaksel związany albuminami lub kapecytabina lub oksaliplatiną lub cisplatiną + paklitaksel związany albuminami (siła dowodu: 2B) ○ monoterapie: 5-fluorouracyl, kapecytabina, gemcytabina) • przydatne w niektórych sytuacjach <ul style="list-style-type: none"> ○ larotrectynib i entrectynib (w przypadku guzów z obecnością fuzji genów NTRK) ○ pembrolizumab (w przypadku guzów z obecnością biomarkerów MSI-H/dMMR). • udział w badaniach klinicznych (preferowany) • radioterapia paliatywna • BSC. <p>Terapie kolejnych linii w przypadku progresji choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane:

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		<p>1, monoterapia dla pacjentów z PS 2,</p> <ul style="list-style-type: none"> • operacja oszczędzająca powinna być rozważona u chorych z początkowo nieoperacyjną chorobą, pacjentom odpowiadającym na leczenie • schemat cisplatyna/gemcytabina (I,A) u pacjentów z dobrym PS (0-1), oksaliplatyna może zastąpić cisplatinę gdy występuje zaburzenie funkcji nerek (II,B) • gemcytabina może być rozważana u pacjentów z PS 2 (I,B) • nie ma ustalonego schematu chemioterapii w II linii (czasem stosuje się terapię opartą na fluoropirymidynie w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi (III,C)) • należy zachęcać pacjentów do udziału w badaniach klinicznych • nie ma dowodów na skuteczność terapii celowanych • u pacjentów z chorobą zlokalizowaną, po chemioterapii I linii można zastosować radioterapię, należy zachęcać pacjentów do udziału w badaniach klinicznych • u pacjentów z nieoperacyjnym iCCA, po chemioterapii I linii można rozważyć radioembolizację, należy zachęcać pacjentów do udziału w badaniach klinicznych <p><u>BSC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • drenaż dróg żółciowych u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych (częste zjawisko w BTC) • gdy endoskopowe stentowanie nie jest możliwe, zaleca się przezskórny przezwątrobowy drenaż dróg żółciowych • u pacjentów, u których oczekiwana długość życia przekracza 3 miesiące, stosuje się protezę metalową, niektórzy pacjenci mogą wymagać wielokrotnego stentowania • pacjenci powinni mieć pełny dostęp do opieki paliatywnej w tym terapii bólu 	<ul style="list-style-type: none"> ○ FOLFOX] • inne rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ FOLFIRI (siła dowodu: 2b) ○ Regorafen b (siła dowodu: 2b) ○ Terapie preferowane i inne rekomendowane w pierwszej linii • przydatne w niektórych sytuacjach <ul style="list-style-type: none"> ○ larotrektynib i entrektynib (w przypadku guzów z obecnością fuzją genów NTRK) ○ oraz inne terapie ukierunkowane molekularnie

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
<p>Guzy OUN (glejak, gwiaździatek)</p>	<p>WYTYCZNE 2014</p> <p><u>Gwiaździatek włosowatokomórkowy (G I)</u> Leczenie chirurgiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie chirurgiczne i radioterapia <p><u>Glejaki naciekające (G II) (gwiaździatek typ włóknienkowy, gemistocytarny i protoplazmatyczny, skąpodrzewiak oraz glejaki mieszane)</u> Leczenie chirurgiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku trudnodostępnych zmian i/lub z wysokim ryzykiem operacyjnym przy niejednoznacznym wyniku badania MR z DWI/ADC, PWI, 1HMRS wskazana jest biopsja stereotaktyczna <p>Radioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> pooperacyjna RTH jest przedmiotem kontrowersji wg aktualnych rekomendacji o leczeniu uzupełniającym powinno decydować przypisanie chorego do grupy ryzyka progresji (niskiej lub wysokiej) w przypadku maksymalnej resekcji guza, potwierdzonej w pooperacyjnym badaniu MR (do 72h po operacji), zaleca się obserwację w grupie niskiego ryzyka oraz RTH (do dawki 45-54 Gy) w grupie wysokiego ryzyka w przypadku resekcji subtotalnej, otwartej biopsji, biopsji stereotaktycznej, w przypadkach stabilnych kontrolowanych objawów w zależności od grup ryzyka można rozważyć RTH lub obserwację w przypadku postępujących, niekontrolowanych objawów wskazana jest pooperacyjna RTH paliatywna RTH (wyższe dawki frakcyjne) w wyjątkowych sytuacjach (szczególnie złe rokowanie z powodu chorób współistniejących), zaleca się schematy 20 frakcji po 2,5 Gy lub 10 frakcji po 3 Gy <p>Chemioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> CHT w ramach leczenia radykalnego w przypadku skąpodrzewiaków u chorych powyżej 40. roku życia lub młodszych 	<p>WYTYCZNE 2014</p> <p>Glejaki</p> <ul style="list-style-type: none"> maksymalna resekcja guza jest leczeniem I linii w przypadku glejaków o wysokiej złośliwości (II,C) <p><u>Leczenie pierwotnego glejaka w IV stopniu złośliwości (GBM) wg WHO z metylacją genu MGMT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia TMZ (temozolomidem) w skojarzeniu z radioterapią, następnie adjuwantowa TMZ u pacjentów do 70. r.ż. (IA) lub u sprawnych starszych pacjentów (II,B) <p><u>Leczenie pierwotnego glejaka w IV stopniu złośliwości wg WHO bez metylacji genu MGMT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia temozolomidem (TMZ) w skojarzeniu z radioterapią, następnie adjuwantowa TMZ (schemat ten pozostaje standardem postępowania dla większości chorych na glejaki o wysokiej złośliwości, z powodu braku alternatywnych opcji leczenia (IIB)) alternatywne schematy w fazie badań klinicznych. <p><u>Leczenie wtórnego glejaka w IV stopniu złośliwości według WHO z mutacją IDH (MGMT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia temozolomidem (TMZ) w skojarzeniu z radioterapią, następnie adjuwantowa TMZ (schemat TMZ/RTH → TMZ) <p><u>Leczenie skąpodrzewiaka w III stopniu złośliwości wg WHO z kodelecją 1p/19q (IDH):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RTH a następnie chemioterapia PCV lub TMZ chemioterapia PCV lub TMZ (II,B) <p><u>Leczenie skąpodrzewiaka w III stopniu złośliwości wg WHO bez kodelecji 1p/19q (IDH):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RTH Chemioterapia PCV lub TMZ (II,B) <p><u>Leczenie glejaka w II stopniu złośliwości wg WHO:</u> Radykalna resekcja jest podstawą terapii, zakłada się, że poprzez resekcję całej widocznej tkanki nowotworowej, ryzyko późniejszej transformacji nowotworowej jest znacznie zmniejszone (III,B)</p>	<p>WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Terapia systemowa w przypadku glejaka o niskim stopniu złośliwości (WHO 1 lub 2) u dorosłych w przypadku nawrotu lub progresji:</u> Brak jest standardowej opcji leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane opcje – brak inne rekomendowane opcje: <ul style="list-style-type: none"> radioterapia + adjuwantowa PCV radioterapia + adjuwantowo TMZ radioterapia + równoległe lub adjuwantowo TMZ TMZ lomustyna lub karmustyna PCV chemioterapia oparta na związkach platyny przydatne w niektórych sytuacjach <ul style="list-style-type: none"> guzy z fuzją genu NTRK: larotrekty nib, entrekty nib inne terapie ukierunkowane molekularnie <p><u>Terapia systemowa – nawrotowych glejaków anaplastycznych</u> Silna sugestia rozważenia udziału w badaniu klinicznym przed decyzją o leczeniu nawrotu choroby standardową chemioterapią.</p> <ul style="list-style-type: none"> opcje preferowane: <ul style="list-style-type: none"> TMZ lomustyna lub karmustyna PCV bewacyzumab inne rekomendowane opcje: <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia + bewacyzumab karmustyna lub lomustyna + bewacyzumab TMZ + bewacyzumab przydatne w niektórych sytuacjach <ul style="list-style-type: none"> w przypadku nietolerancji preferowanych lub innych rekomendowanych opcji: etopozyd (siła dowodów 2B), chemioterapia oparta na związkach platyny (siła dowodów: 3) Guzy z fuzją genu NTRK: larotrekty nib, entrekty nib Inne terapie ukierunkowane molekularnie <p><u>Terapia systemowa nawrotu glejaka wielopostaciowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> opcje preferowane: <ul style="list-style-type: none"> TMZ

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<p>z czynnikami ryzyka progresji (po subtotalnej resekcji guza lub biopsji) pooperacyjna radiochemia z użyciem PCV</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z postępującą progresją guza po wyczerpaniu możliwości leczenia miejscowego. Zaleca się schemat PCV lub monoterapię (lomustyna/karmustyna) <p><u>Glejaki złośliwe (glejaki anaplastyczne, skąpodrzewiaki anaplastyczne, glejaki wielopostaciowe) (G III i IV)</u></p> <p>Leczenie chirurgiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> glejaki złośliwe naciekają mózg poza obszarem uwidacznianym w badaniach obrazowych, więc całkowite ich usunięcie jest praktycznie niemożliwe celem jest przedłużenie i poprawa jakości życia, a także uzyskanie rozpoznania histologicznego <p>Radioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> standardem jest pooperacyjna RTH (wybitnie naciekający charakter wzrostu) wybór strategii i stopnia radykalności leczenia zależy od rokowania w celu zwiększenia skuteczności radioterapii możliwe jest miejscowe podwyższenie dawki za pomocą SRCH lub brachyterapii w glejaku wielopostaciowym stosuje się jednoczesną radiochemioterapię (RCTH) z następową CHT uzupełniającą; w trakcie RTH stosuje się temozolomid – wydłużenie czasu przeżycia w przypadku nawrotów można rozważyć powtórny RTH u chorych niekwalifikujących się do resekcji (preferowane SRF, SRCH lub brachyterapia śródtkankowa, dawki ustalone są indywidualnie) <p>Chemioterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> uzupełniająca CHT temozolomidem w glejaku wielopostaciowym po zakończeniu RCTH u chorych na anaplastyczne gwiaździaki nie udokumentowano wartości leczenia skojarzonego w złośliwych skąpodrzewiakach istnieją szersze 	<p>Gwiaździak</p> <p><u>Leczenie anaplastycznego gwiaździaka w III stopniu złośliwości wg. WHO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> radioterapia przeprowadzona po operacji (standardowo adjuwantowa radioterapia do 60 Gy) chemioterapia PCV (prokarbazyna, lomustyna (CCNU), winkrystyna) lub TMZ (II,B) <p><u>Leczenie u chorych z nawrotami glejaka i gwiaździaka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych nie leczonych wcześniej terapią cytotoksyczną stosuje się TMZ (III,B) u chorych przyjmujących wcześniej leczenie cytotoksyczne nie ma ustalonego schematu chemioterapii; stosuje się PCV, TMZ, bewacyzumab z lub bez irynotekanu ((III, C), pochodne nitrozomocznika (lomustyna), udział w badaniach klinicznych re-resekcja guza (IV,C) i implantacja chemioterapii impregnowanej polimerami karmustyny (ang. implantation of carmustine-impregnated polymers) (II,B) ponowne naświetlanie (IV, C) 	<ul style="list-style-type: none"> lomustyna lub karmustyna PCV bewacyzumab regorafen b inne rekomendowane opcje: <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia + bewacyzumab karmustyna lub lomustyna + bewacyzumab TMZ + bewacyzumab przydatne w niektórych sytuacjach <ul style="list-style-type: none"> w przypadku nietolerancji preferowanych lub innych rekomendowanych opcji: etopozyd (siła dowodów 2B), chemioterapia oparta na związkach platyny (siła dowodów: 3) guzy z fuzją genu NTRK: larotrektytib, entrektytib inne terapie ukierunkowane molekularnie

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<p>wskazania do CTH (stosowanie przed, po lub zamiast RTH), nie określono optymalnej sekwencji. U chorych, u których stwierdzono kombinowaną utratę heterozygotyczności chromosomów 1p i 19q, wykazano wysoką skuteczność CTH według schematu PCV</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych na wybrane glejaki o III i IV stopniu złośliwości, w przypadku progresji choroby po wyczerpaniu innych możliwości leczenia, istnieją wskazania do paliatywnej CTH (wybór leków zależy od klinicznej charakterystyki chorych i przebytego leczenia, temozolomid stosuje się u chorych, którzy nie otrzymywali CRTH) 		
Nowotwór trzustki	<p>WYTYCZNE 2015</p> <p><u>Leczenie raka trzustki w stadium zaawansowania miejscowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wybór metody zależy od stanu sprawności, obecności objawów, potencjalnej resekcyjności guza po skutecznym leczeniu przedoperacyjnym. wśród możliwości leczenia wyróżnia się <ul style="list-style-type: none"> paliatywną CTH, indukcyjną CTH z następową CRTH, indukcyjną CRTH leczenie wyłącznie objawowe endoskopowe protezowanie zwężeń dwunastnicy lub przewodu żółciowego można zastosować u pacjentów niekwalifikujących się do operacji w celu złagodzenia objawów choroby i poprawy jakości życia <p><u>Leczenie paliatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CTH – podstawowa metoda (wcześniej monoterapia GCB – gemcytabiną) CTH w skojarzeniu z fluoropirymidyną z oksaliplatyną (np. FOLFOX) CTH w schemacie wielolekowym FOLFIRINOX – u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej (PS 0 lub 1) (potrojenie odsetka odpowiedzi obiektywnej, wydłużenie czasu wolnego od progresji, znaczące wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z monoterapią GCB, jednak znaczne ryzyko działań niepożądanych: neutropenii, powikłania żółdkowo-jelitowych, 	<p>WYTYCZNE 2015</p> <p><u>Leczenie raka trzustki w stadium nieresekcyjnym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> udział pacjentów w badaniach klinicznych, jeśli tylko jest to możliwe u pacjentów, którzy nie zostali włączeni do badań stosuje się chemioterapię (gemcytabina lub FOLFIRINOX), a w kolejnym etapie radioterapię i zabieg chirurgiczny (IV, B) <p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego nowotworu trzustki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> schemat mFOLFIRINOX powinien być pierwszą uzupełniającą opcją terapeutyczną po resekcji raka trzustki u pacjentów w dobrym stanie sprawności (ze względu na rokowanie oraz profil toksyczności) (I, A) u pacjentów starszych > 70 lat o niskim stanie sprawności (ECOG=2) i przeciwwskazaniami do stosowania leków zawartych w FOLFIRINOX można zastosować gemcytabinę /kapecytabinę (I, B) Gemcytabina w monoterapii jedynie u słabych pacjentów (<i>ang. frail patients</i>) w tej grupie pacjentów zaobserwowano niewielki wpływ chemioradioterapii (I, A), dalszych badań wymaga połączenie CHT z radioterapią, gemcytabiną i kapecytabiną nie rekomenduje się leczenia chemioradioterapią innego niż skojarzenie kapecytabiny i radioterapii (IV, C) 	<p>WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Terapia II linii chorych na nowotwór trzustki miejscowo zaawansowany</u></p> <p>Dobry stan sprawności (ECOG 0-2):</p> <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniu klinicznym – preferowany chemioradioterapia lub radioterapia stereotaktyczna, jeśli nie była wcześniej podana i jeśli pierwotna lokalizacja guza jest wyłącznym miejscem progresji terapia ogólnoustrojowa <p>Zły stan sprawności:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia paliatywna i najlepsze leczenie wspomagające i rozważenie chemioterapii jednoskładnikowej lub jeśli to możliwe terapii celowanej opartej na statusie MSI/MMR lub profilu genowym lub paliatywna radioterapia <p>W przypadku progresji udział w badaniu klinicznym w przypadku dobrego stanu ogólnego lub opieka paliatywna i BSC w przypadku pogorszenia stanu sprawności.</p> <p><u>Choroba przerzutowa (wytyczne przedstawione na podstawie dokumentu dotyczącego gruczolakoraka trzustki):</u></p> <p><u>I linia</u></p> <p>Dobry stan sprawności (ECOG 0-2):</p> <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniu klinicznym – preferowany terapia ogólnoustrojowa <p>Zły stan sprawności:</p>

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	<p>zespołu zmęczenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> rutynowe stosowanie FOLFIRINOXU w pierwszej linii CTH ogranicza jego toksyczność skojarzenie GCB z nab-paklitakselem (wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i czasu całkowitego przeżycia wobec monoterapii GCB, jednak istotnie większa częstość neutropenii, a także polineuropatii i zespołu zmęczenia) brak dowodów na to, by chemioterapia II linii wpływała na wydłużenie czasu przeżycia – nie jest to leczenie standardowe u części chorych leczonych wcześniej GCB można rozważyć skojarzenie FU z oksaliplatyną, a u chorych leczonych FOLFIRINOX można podjąć próbę CTH GCB u części chorych korzyść może przynieść paliatywna RTH w każdym przypadku kluczowe jest bardzo staranne leczenie objawowe 	<p><u>Leczenie w stadium zaawansowanym lub z przerzutami</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów w stanie sprawności 3-4, znacznymi powikłaniami i krótkim oczekiwanym czasem przeżycia należy rozważyć leczenie objawowe lub monoterapię gemcytabiną u pacjentów ze stanem sprawności 2 wg skali ECOG (duże obciążenie nowotworem) można rozważyć gemcytabinę i nab-paklitaksel (II, B) u pacjentów ze stanem sprawności 2 i/lub poziomem bilirubiny wyższym niż 1,5 x ULN, można rozważyć monoterapię gemcytabiną (I, A) <p>Jeśli stan sprawności pacjenta wynosi 0 lub 1, a poziom bilirubiny jest poniżej 1,5 x ULN rozważyć można leczenie schematem FOLFIRINOX lub skojarzeniem gemcytabiny i nab-paklitakselu (I, A)</p>	<ul style="list-style-type: none"> terapia paliatywna i najlepsze leczenie wspomagające i rozważenie monoterapii chemioterapii lub jeśli to możliwe terapii celowanej opartej na statusie MSI/MMR lub profilu genowym lub paliatywna radioterapia <p>W przypadku progresji – dobry stan sprawności:</p> <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniu klinicznym – preferowany rozważenie chemioterapii jednoskładnikowej lub jeśli to możliwe terapii celowanej opartej na statusie MSI/MMR lub profilu genowym lub radioterapia w przypadku bólu opornego na leczenie przeciwbólowe <p>W przypadku progresji – zły stan sprawności</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia paliatywna i najlepsze leczenie wspomagające i rozważenie monoterapii chemioterapii lub terapii celowanej opartej na statusie MSI/MMR lub profilu genowym lub paliatywna radioterapia <p><u>Terapia nawrotowego nowotworu trzustki</u> Miejscowo zaawansowany</p> <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniu klinicznym – preferowany terapia ogólnoustrojowa, chemioradioterapia lub radioterapia stereotaktyczna, jeśli nie była wcześniej podana (terapia zależna od czasu nawrotu po zakończeniu terapii pierwszej linii ≥6 lub <6 mies.) radioterapia stereotaktyczna terapia paliatywna i BSC <p>W stadium z przerzutami</p> <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniu klinicznym – preferowany terapia paliatywna i BSC gdy nawrót ≥6 mies. po terapii I linii: powtórzyć wcześniej stosowaną terapię ogólnoustrojową lub zastosowanie innej terapii ogólnoustrojowej gdy nawrót <6 mies. od zakończenia terapii I linii – zmiana terapii z gemcytabiny na fluoropirymidynę lub na odwrót <p><u>Leczenie I linii dla chorych na nowotwór trzustki w stadium przerzutowym będących w dobrym stanie sprawności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Preferowane opcje:

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
			<ul style="list-style-type: none"> ○ FOLFIRINOX (siła dowodów: 1) lub modyfikowany FOLFIRINOX + późniejsza chemioterapia (stan sprawności oceniony na 0-1 wg skali ECOG) ○ gemcytabina + pakitaxel związany z albuminą + późniejsza chemioterapia (siła dowodów: 1) ○ obecność mutacji BRCA 1/2 lub PALB2 zamiast gemcytabina + paklitaxel – gemcytabina + cisplatyna + późniejsza chemioterapia; • Inne rekomendowane opcje: <ul style="list-style-type: none"> ○ gemcytabina + erlotynib (siła dowodów:1) ○ gemcytabina (siła dowodów:1) ○ gemcytabina + kapecytabina ○ emcytabina podawana w zmiennej dawce + docetaxel +kapecytabina (schemat GTX) (siła dowodów: 2B) ○ fluoropirymidyna + oksaliplatyna (np. 5-FU+leukoworyna+oksaliplatyna lub CapeOX) (siła dowodów: 2B) <p><u>Terapia I linii dla chorych na nowotwór trzustki w stadium przerzutowym będących w złym stanie sprawności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane opcje: <ul style="list-style-type: none"> ○ gemcytabina (siła dowodów: 2B) ○ kapecytabina (siła dowodów: 2B) ○ 5-FU we wlewie ciągłym (siła dowodów: 2B) • brak innych rekomendowanych opcji • przydatne w niektórych sytuacjach <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab (u chorych, u których stwierdzono obecność biomarkerów MSI-H lub dMMR) ○ larotrektyinib (u chorych z fuzją genów NTRK) ○ entrektyinib (u chorych z fuzją genów NTRK) (siła dowodów: 2B) <p><u>Terapia kolejnej linii dla chorych na nawracający nowotwór trzustki miejscowo zaawansowany lub w stadium z przerzutami będących w dobrym stanie sprawności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak preferowanych opcji leczenia • inne rekomendowane – po gemcytabinie: <ul style="list-style-type: none"> ○ 5-FU + leukoworyna + liposomalny irynotekan (Siła dowodu: 1 dla choroby przerzutowej)

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
			<ul style="list-style-type: none"> ○ 5-FU + leukoworyna irynotekan (FOLFIRI) ○ FOLFIRINOX lub modyf kowany FOLFIRINOX (stan sprawności oceniony na 0-1 wg skali ECOG) ○ oksaliplatyna + 5-FU + leukoworyna ○ FOLFOX ○ kapecytabina + oksaliplatyna ○ kapecytabina ○ 5-FU we wlewie ciągłym. • inne rekomendowane – po fluoropirymidynie <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). • przydatne w niektórych sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab (u chorych, u których stwierdzono obecność biomarkerów MSI-H lub dMMR) ○ larotrektyinib i entrektyinib (u chorych z fuzją genów NTRK) ○ chemioradioterapia w wybranych sytuacjach <p><u>Terapia kolejnej 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"> • brak preferowanych opcji leczenia • inne rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ gemcytabina (siła dowodów: 2B) ○ kapecytabina (siła dowodów: 2B) ○ wlew ciągły 5-FU (siła dowodów: 2B) • przydatne w niektórych sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab (u chorych, u których stwierdzono obecność biomarkerów MSI-H lub dMMR) ○ larotrektyinib (u chorych z obecnością fuzji genów NTRK) ○ entrektyinib (u chorych z obecnością fuzji genów NTRK)

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
<p>Nowotwór tarczycy</p>	<p>WYTYCZNE 2013</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie uzupełniające jodem promieniotwórczym ¹³¹I – radykalne postępowanie uzupełniające lub paliatywne, jest możliwe po zapewnieniu dostatecznej stymulacji komórek nowotworowych przez endogenną lub egzogenną TSH w przypadku wykrycia przerzutów odległych, nie wykazujących jodochwytności w scyntygrafii diagnostycznej i jednocześnie stwierdzając wysoką jodochwytność w tarczycy, konieczne jest podanie ablacynnej dawki ¹³¹I przed ostateczną oceną jodochwytności przerzutów w leczeniu przerzutów stosuje się rutynowo ¹³¹I po przerwie w podawaniu L-tyroksyny leczenie przerzutów z użyciem tyreotropiny alfa – w ramach prób klinicznych leczenie paliatywne jest wskazane u pacjentów chorych na zróżnicowane raki tarczycy z nieoperacyjnym guzem pierwotnym, nieoperacyjną wznową miejscową lub obecnością przerzutów odległych gromadzących jod w stopniu niewystarczającym, aby dawka pochłoniętej energii wykazywała działanie sterylizujące (podawanie ¹³¹I zmniejsza objętość guza, spowalnia rozwój nowotworu, łagodzi objawy choroby) paliatywna RTH (według zasad obowiązujących w innych nowotworach) <p>Pacjenci z rozlaną i postępującą chorobą powinni być włączani do kontrolowanych badań klinicznych nowych leków celowanych molekularnie (także inhibitorów kinaz tyrozynowych), które stwarzają nowe możliwości leczenia raka tarczycy.</p>	<p>WYTYCZNE 2019</p> <p><u>Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy (DTC):</u> Terapia RAI</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z przerzutami odległymi powinni otrzymać 100-200 mCi (3,7-7,4 GBq) ¹³¹I po stymulacji TSH (IV, A). Stymulację TSH można osiągnąć przez odstawienie lewotyroksyny lub jeśli odstawienie jej jest klinicznie przeciwwskazane lub pacjent ma niedoczynność przysadki, wstrzyknięciami rhTSH między dawkami stosuje się supresyjne dawki lewotyroksyny w celu utrzymania poziomu TSH w surowicy (<0,1 IU/ml), chyba, że istnieją przeciwwskazania (III, B) obecnie trwają badania nad lekami zwiększającymi wychwyt RAI przez nowotwory (selektywne inhibitory kinazy: dabrafenib, wemurafenib, selumetinib), zwłaszcza u wybranych pacjentów z niewielkim obciążeniem guzem i niskim stopniem progresji, jednak jak dotąd żaden z badanych leków nie został zatwierdzony w tym wskazaniu <p><u>Leczenie chorych na DTC w stadium zaawansowanym lub z przerzutami, opornych na terapię jodem radioaktywnym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie lokoregionalne (chirurgia paliatywna, EBRT, terapie przezskórne) w przypadku postępującej choroby u chorych z jedną zmianą nowotworową (IV, B) u pacjentów z przerzutami do kości można zastosować bifosforany i denosumab samodzielnie lub w połączeniu z leczeniem lokoregionalnym (V, B) supresja TSH (stężenie surowicy <0,1 IU/ml) zaleca się u wszystkich pacjentów z TC z przetrwałą chorobą strukturalną, przy braku przeciwwskazań (III, B) u pacjentów z licznymi zmianami leczenie lokoregionalne w celu złagodzenia objawów (IV, B), i leczenie ogólnoustrojowe lenwatynibem (I, A) lub sorafenbem (I, A) nie zaleca się stosowania chemioterapii (np. 	<p>WYTYCZNE 2021</p> <p><u>Leczenie ogólnoustrojowe miejscowo nawrotowego, zaawansowanego nie podlegającego resekcji i/ lub z przerzutami raka brodawkowatego/ pęcherzykowego/ oksyfilnego z komórek Hürthle tarczycy nieodpowiadającego na terapię jodem radioaktywnym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć terapię ogólnoustrojową: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku progresji i / lub występowania objawów choroby należy rozważyć lenwatynib (preferowany) lub sorafenb, a następnie kabozantynib po progresji (siła dowodów: 1) larotrectynib lub entrectynib u chorych z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genów NTRK selperkatynib lub pralsetyn b – w przypadku fuzji RET pembrolizumab w guzach TMB-H specyficzne terapie dla mutacji BRAF oraz chemioterapia cytotoksyczna BSC <p><u>Rak rdzeniasty z rozległymi przerzutami:</u> W stadium bezobjawowym terapia ogólnoustrojowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> opcje preferowane <ul style="list-style-type: none"> wandetanib (Siła dowodu: 1) kabozantynib (Siła dowodu: 1) selperkatynib lub pralsetyn b (w mutacji RET) przydatne w niektórych sytuacjach <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab (TMB-H; ≥10 mut/Mb) <p>W stadium objawowym lub z progresją:</p> <ul style="list-style-type: none"> wdrożenie leczenia ogólnosystemowego lub włączenie chorego do badania klinicznego: opcje preferowane: <ul style="list-style-type: none"> wandetanib (Siła dowodu: 1) kabozantynib (Siła dowodu: 1) selperkatynib lub pralsetyn b (w mutacji RET) inne rekomendowane: drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych lub stosowanie chemioterapii na bazie dakarbazyny; przydatne w niektórych sytuacjach <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab (TMB-H; ≥10 mut/Mb)

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
		<p>dokсорubicyną) chyba, że terapia MKI jest przeciwwskazana</p> <p><u>Leczenie anaplastycznego raka tarczycy (ATC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjentów z dobrym PS powinno zachęcać się do udziału w badaniach klinicznych (V, B) u pacjentów nie kwalifikujących się do badania klinicznego należy zastosować najlepszą terapię podtrzymującą, rekomenduje się terapię jednoskładnikowe: <ul style="list-style-type: none"> paklitaksel dokсорubicyną <p>lub terapię skojarzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> karboplatyna/ paklitaksel docetaksel/dokсорubicyna <p>podawane co tydzień lub co 3-4 tygodnie</p> <ul style="list-style-type: none"> można rozważyć chemioterapię w przypadku nieoperacyjnego raka w stadium IVB pacjenci z nowotworami BRAF V600E-dodatnimi powinni być leczeni inhibitorem BRAF dabrafenibem (150 mg dwa razy na dobę) oraz inhibitorem MEK trametynibem (2mg raz na dobę) (V, B) <p><u>Leczenie rdzeniastego raka tarczycy (MCT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kabozantyn b (I, A) i wandetanib (I, A) jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z postępującym przerzutowym MTC 	<ul style="list-style-type: none"> rozważenie zastosowania dożylnych bifosfonianów lub denosumabu w leczeniu przerzutów do kości; BSC. <p><u>Terapia ogólnoustrojowa w anaplastycznych nowotworach tarczycy z przerzutami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preferowane <ul style="list-style-type: none"> dabrafenib + trametynib (u chorych z mutacją genu BRAF V600E) larotrektyinib lub entrektyinib (u chorych z obecnością fuzji genu NTRK) selperkatynib lub pralsetyn b (w mutacji RET) inne rekomendowane opcje: <ul style="list-style-type: none"> palitaksel + karboplatyna docetaksel + dokсорubicyna palitaksel lub dokсорubicyna. przydatny w niektórych sytuacjach: pembrolizumab (TMB-H)
<p>Siła dowodów z poszczególnych wytycznych</p>	<p><u>Jakość naukowych dowodów</u></p> <p>I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno–kontrolnych</p> <p>IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p>Kategorie rekomendacji</p> <p>A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i</p>	<p><u>Siła dowodów:</u></p> <p>I – dowody naukowe z co najmniej 1 dużego randomizowanego badania klinicznego dobrej jakości (niskie ryzyko błędów metodologicznych) lub z metaanaliz</p> <p>opartych na dobrze zaprojektowanych, homogenicznych randomizowanych badaniach klinicznych;</p> <p>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;</p> <p>III – dowody naukowe z prospektywnych badań kohortowych;</p>	<p><u>Poziom dowodów</u></p> <p>1 – rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji</p> <p>2A – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednoznacznego stanowiska NCCN</p> <p>2B – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie stanowiska NCCN</p> <p>3 – rekomendacja oparta na dowodach na jakimkolwiek poziomie wiarygodności, w przypadku którego zespół NCCN nie zgadza się, że interwencja jest właściwa do stosowania.</p>

Rodzaj nowotworu	PTOK (Polska)	ESMO (Europa)	NCCN (Ameryka)
	bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce C – Wskazania określone indywidualnie	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.	

Skróty: 5-FU/ FU – Fluorouracyl; ABC – zaawansowany rak piersi (ang. advanced breast cancer); ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase); ATC – anaplastyczny rak tarczycy (ang. anaplastic thyroid cancer), BRAF- protoonkogenna kinaza serynowo-treoninowa (ang. B-Raf Proto-oncogene, Serine/Threonine Kinase); BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care); BTC – nowotwory dróg żółciowych (ang. biliary tract cancers); BuMel - schemat Busulfan/Melphalan; CAPOX - schemat kapecytabina + oksaliplatyna; CHT/CTH – chemioterapia; CS – chrząstniakomięsak (łac. chondrosarcoma); DWI – obrazowanie zależne od dyfuzji (ang. diffusion-weighted imaging), DTC – zróżnicowany rak tarczycy (ang. differentiated thyroid cancer), EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor); ES – mięsak Ewinga (ang. Ewing sarcoma), ESMO - European Society for Medical Oncology, FOLFIRINOX – schemat: fluorouracyl + leukoworyna + iryrotekan + oksaliplatyna; FOLFOX – schemat leukoworyna + fluorouracyl + oksaliplatyna; GCB – gemcytabina, GCTB – guz olbrzymiokomórkowy kości (ang. giant cell tumor of the bone); GIST – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumor); HD-MTX - wysokie dawki metotreksatu (ang. high dose methotrexat); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2. (ang. human epidermal growth factor receptor 2), iCCA - rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ang. intrahepatic cholangiocarcinoma); IFS – włókniakomięsak typu niemowlęcego (ang. ang. infantile fibrosarcoma); IO - immunoonkologia (ang. immuno-oncology); i.v. – dożylnie (ang. intravenous), IVA – schemat: ifosfamid + winkrystyna + daktynomycyna; KIT – receptor dla czynnika komórek macierzystych, LMS – mięsak gładkokomórkowy (ang. leiomyosarcoma); LV5FU2 - schemat leukoworyna + 5-fluorouracyl; MCT – rdzeniasty rak tarczycy (ang. medullary thyroid cancer), MEK – kinaza białkowa aktywowana mitogenem (ang. miogen-activated protein); MGMT – ang. O6-methylguanine-DNA methyltransferase – metylotransferaza–O6–metyloguaniny; MTM/STS - mięsaki tkanek miękkich (ang. soft tissue sarcoma); mTOR – ssaczy cel rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin kinase); NDRP – niedrobnokomórkowy nowotwór płuca (ang. non-small cell lung carcinoma); NTRK – gen kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase); OS - ang. overall survival – przeżycie całkowite ; OS – kostniakomięsak; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PCV – schemat leczenia: prokarbazyna, lomustyna i winkrystyna; PD-1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1), PDGFRA – ang. platelet derived growth factor receptor alpha, PET-TK/PET CT - pozytonowa tomografia emisyjna ; PFS - ang. progression-free survival – przeżycie wolne od progresji choroby; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, RAS – białko Ras; ROS – protoonkogenna kinaza tyrozynowa (ang. Proto-oncogene tyrosine-protein kinase); RT/RHT/RTH - radioterapia ; SDH – dehydrogenaza bursztynianowa (ang succinate dehydrogenase); SRF - stereotaktyczna frakcjonowana radioterapia, T-DM1 - schemat trastuzumab + emtanzyna; TKI - inhibitora kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inh bitor); TMB – gęstość mutacji guza (ang. tumor mutational burden); TMZ – temozolomid, T-VEC – talimogene laherparepvec; VAC – schemat: winkrystyna + daktynomycyna + cyklofosfamid; VDC/IE – interwałowa terapia winkrystyną, doksorubicyną, cyklofosfamidem zmieniana na ifosfamid, etopozyd; VIDE CHT – chemioterapia w schemacie winkrystyna, ifosfamide, adriamycyna, etopozyd

W żadnych wytycznych opublikowanych przed 2021 rokiem, a więc w wytycznych polskich i większości wytycznych ESMO nie wskazuje się możliwości stosowania larotrektylibu.

Wytyczne NCCN wskazują larotrektylib jako:

- preferowaną I linię leczenia zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie NTRK1/2/3, a w przypadku rozpoznania istnienia mutacji podczas stosowania I linii leczenia wytyczne zalecają dokończenie lub przerwanie przyjmowanej terapii podtrzymującej i rozpoczęcie leczenia larotrektylibem;
- przydatną opcję leczenia nawrotowego, nieresekcyjnego lub przerzutowego raka ślinianek z fuzją genu NTRK;
- przydatny w leczeniu II i kolejnej linii leczenia przerzutowego lub nieresekcyjnego czerniaka z obecnością fuzji genów NTRK;
- opcję w kolejnych liniach leczenia ogólnoustrojowego dla chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego z obecnością fuzji genu NTRK, biorąc pod uwagę, że leki te nie będą odpowiednie dla większości pacjentów, mając na względzie rzadkość występowania fuzji genu NTRK w populacji pacjentów z rakiem jelita grubego;
- przydatną opcję u pacjentów z przerzutowym, nieresekcyjnym i nawracającym mięsakiem tkanek miękkich GIST po zarejestrowanych opcjach leczenia (dostępne są ograniczone dane). Wytyczne ESMO 2021 wskazują na możliwość stosowania larotrektylibu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym GIST z mutacją genu NTRK w przypadku braku wrażliwości na imatynib;
- przydatną opcję w pierwszej linii leczenia zaawansowanego/ przerzutowego mięsaka tkanek miękkich innych niż GIST, gdy występuje mutacja NTRK. ESMO 2021 wskazuje inhibitory NTRK – larotrektylib oraz entrektylib (III, A) jako standardowe leczenie u pacjentów z miejscowo zaawansowaną lub przerzutową chorobą z fuzją genu NTRK w początkowych liniach leczenia;
- przydatną opcję leczenia w nawrotowym/ nieoperacyjnym, miejscowym lub regionalnym, stopnia IV (M1) rakiem piersi z obecnością fuzji genu NTRK (chorzy bez znanej nabytej mutacji odporności), dla których brak jest satysfakcjonujących, alternatywnych opcji terapeutycznych lub, u których wystąpiła progresja choroby po przebytych leczeniu (siła dowodu: 2A);
- przydatną opcję w I i kolejnych liniach leczenia nieresekcyjnego i przerzutowego raka dróg żółciowych z obecnością fuzji genów NTRK;
- przydatną opcję w leczeniu nawrotu lub progresji glejaka o niskim stopniu złośliwości (WHO 1 lub 2) u dorosłych, w leczeniu nawrotowych glejaków anaplastycznych, nawrotów glejaka wielopostaciowego – w guzach z fuzją genu NTRK;
- przydatną opcję w terapii 1 linii dla chorych na nowotwór trzustki w stadium przerzutowym będących w złym stanie sprawności oraz w terapii kolejnej linii dla chorych na nawracający nowotwór trzustki miejscowo zaawansowany lub w stadium z przerzutami będących w dobrym i złym stanie sprawności – u chorych z fuzją genów NTRK;
- jedną z opcji leczenia ogólnoustrojowego miejscowo nawrotowego, zaawansowanego niepodlegającego resekcji i/ lub z przerzutami raka brodawkowatego/ pęcherzykowego/ oksyfilnego z komórek Hürthle tarczycy z fuzją genów NTRK nieodpowiadającego na terapię jodem radioaktywnym oraz preferowaną opcję leczenia systemowego w anaplastycznych nowotworach tarczycy z przerzutami (niezalecany w raku rdzeniastym).

W żadnych wytycznych dotyczących mięsaka kości nie wymieniono możliwości stosowania larotrektylibu (ESMO 2021 i NCCN 2022).

Należy zauważyć, iż w niektórych wskazaniach terapia larotrektylibem jest zalecana na początkowych liniach leczenia systemowego pomimo zapisu w ChPL, iż warunkiem zastosowania terapii jest brak zadowalających opcji

leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości zostały wyczerpane. Powyższe może sugerować, iż interpretacja powyższego zapisu może odnosić się również do terapii, dla których wykazano niewielką skuteczność, a pomimo to są one rekomendowane do stosowania ze względu na dużą niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w danej populacji.

Interpretując dosłownie zapisy ChPL i proponowanego programu lekowego „wyczerpanie możliwości terapeutycznych lub brak innych terapii, dla których ustalono korzyści kliniczne w danym wskazaniu” jako rekomendowane w tej sytuacji postępowanie należy uznać terapię paliatywną i/lub BSC bez względu na rozpatrywane wskazanie.

3.3.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

W ramach prac nad raportem otrzymano opinie eksperckie od prof. dr. hab. Jana Styczyńskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. dr. hab. Tomasza Kubiátowskiego – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr. Emilii Filipczyk-Cisarż – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr. hab. Pawła Krawczyka – Kierownika Pracowni Immunologii i Genetyki w Katedrze i Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, lek. med. Emila Wojdy – Kierownika Pracowni Badań Wysiłkowych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 20. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr. hab. Tomasz Kubiawski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr. hab. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Katedrze i Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie	Lek. med. Emil Wojda Kierownik Pracowni Badań Wysiłkowych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
<p>Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>NDRP, rak ślinianki, rak jelita grubego i jelita ślepego, rak piersi, rak dróg żółciowych, rak trzustki – praktycznie nie występują u dzieci</i> <ul style="list-style-type: none"> • Czerniak: <ul style="list-style-type: none"> ○ Interferon + chirurgia – najtańsze ○ Leki anty-PD1 + chirurgia – najskuteczniejsze • <i>Mięsak tkanek miękkich GIST:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Imatinib ○ Sunitinib • <i>Mięsak tkanek miękkich inny niż GIST:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Chemioterapia wielolekowa + radioterapia + chirurgia – najskuteczniejsze • <i>Mięsak kości</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Chemioterapia wielolekowa + chirurgia - najskuteczniejsze • <i>Guzy OUN/glejaki</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Chemioterapia wielolekowa + radioterapia + chirurgia – najtańsze i najskuteczniejsze • <i>Rak tarczycy</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wszystkich wymienionych w ankiecie guzów litych: NDRP, raka ślinianki, czerniaka, raka jelita grubego i jelita ślepego, mięsaka tkanek miękkich GIST, mięsaka tkanek miękkich innego niż GIST, mięsaka tkanek miękkich u dzieci, raka piersi, mięsaka kości, raka dróg żółciowych, guzów OUN/ glejaków, raka trzustki, raka tarczycy, innych nie wymienionych guzów litych: <ul style="list-style-type: none"> ○ BSC ○ Badania kliniczne faz wczesnych 	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wszystkich wymienionych w ankiecie guzów litych: NDRP, raka ślinianki, czerniaka, raka jelita grubego i jelita ślepego, mięsaka tkanek miękkich GIST, mięsaka tkanek miękkich innego niż GIST, mięsaka tkanek miękkich u dzieci, raka piersi, mięsaka kości, raka dróg żółciowych, guzów OUN/ glejaków, raka trzustki, raka tarczycy, innych nie wymienionych guzów litych: <ul style="list-style-type: none"> ○ BSC <p><i>Po wyczerpaniu wszystkich dostępnych metod leczenia pozostaje tylko BSC lub w przypadku obecności fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neutrofin (NTRK) po spełnieniu pozostałych kryteriów PL – Vitrakvi.</i></p> <p>Ekspert zaznaczyła, że w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii BSC będzie stosowane u 0,3% pacjentów.</p> <p>Jako najskuteczniejszą technologię w analizowanych wskazaniach ekspert zaznaczyła Vitrakvi, a jako najtańszą BSC.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>U wszystkich chorych na zaawansowane guzy lite z rearanżacją NTRK, sformułowanie „wyczerpanie możliwości terapeutycznych lub brak innych terapii, dla których ustalono korzyści kliniczne w danym wskazaniu”, oznacza, że jedyną opcją jest najlepsze leczenie wspomagające (ang. Best Supportive Care – BSC). Oznacza, to, że u tych chorych nie ma możliwości stosowania zabiegu operacyjnego, radioterapii, chemioterapii, immunoterapii i innych terapii ukierunkowanych molekularnie lub skojarzenia tych metod leczenia.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z NDRP: <ul style="list-style-type: none"> ○ Immunoterapia (30%) ○ Chemioimmunoterapia (10%) <ul style="list-style-type: none"> ○ Chth I i II linii (60%). <p>Ekspert wskazał jednocześnie, iż odsetek pacjentów stosujących powyższe terapie w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii wyniesie 0,2%.</p> <p>Jako najskuteczniejszą ekspert wskazał terapię ukierunkowaną molekularnie oraz chemioimmunoterapia, do której pacjenci rzadko spełniają kryteria stanu sprawności.</p>

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr. hab. Tomasz Kubiawski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr. hab. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Katedrze i Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie	Lek. med. Emil Wojda Kierownik Pracowni Badań Wysiłkowych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
	<ul style="list-style-type: none"> o Chirurgia +/- iod radioaktywny – najskuteczniejsze 				
Istotne klinicznie punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Remisja, przeżycie 	<ul style="list-style-type: none"> Czas wolny od progresji choroby Odsetek odpowiedzi Czas trwania odpowiedzi 	<ul style="list-style-type: none"> 75% uzyskiwanych odpowiedzi utrzymujących się ponad 6 miesięcy, 39% rok lub więcej. 	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek chorych z długotrwałym przeżyciem (2 lata) Odpowiedź na leczenie i odsetek chorych z trwałą odpowiedzią na leczenie Czas wolny od progresji <ul style="list-style-type: none"> Jakość życia Toksyczność 	<ul style="list-style-type: none"> Czas do progresji na ocenianym leku 11-15 miesięcy, potem kolejne linia leczenia systemowego w tym do rozważenia TAKŻE immunoterapia
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Toksyczność chemioterapii wielolekowej i radioterapii, ograniczona skuteczność	Ze względu na szerokie spektrum nowotworów stanowiących przedmiot tego opracowania trudno jest jednoznacznie podać wszystkie ograniczenia lub problemy związane ze stosowanymi obecnie terapiami. Podstawowym jest stwierdzany brak podejmowania decyzji terapeutycznych w oparciu o zespoły wielodyscyplinarne co uniemożliwiać może właściwe dla danego etapu leczenia kojarzenie metod terapeutycznych. Ponadto toksyczność wczesna i późna oraz dostępność poszczególnych procedur w Ośrodkach prowadzących leczenie.	Pacjenci onkologiczni, którzy wyczerpali wszystkie możliwe opcje terapii onkologicznej pozostają pod opieką Poradni Paliatywnych, a więc terapii paliatywnej co jest tożsame z BSC. Chorzy w dobrym stanie sprawności po wyczerpaniu wszystkich możliwych opcji terapii onkologicznych oczekują na dalsze propozycje leczenia, co często również jest dylematem dla onkologa.	Wyczerpanie możliwości terapeutycznych lub brak innych terapii, dla których ustalono korzyści kliniczne w danym wskazaniu oznacza, że jedyną opcją terapeutyczną jest BSC, która wykazuje niską skuteczność i nie przedłuża życia chorym poprzez zahamowanie postępu choroby (nie jest aktywnym sposobem leczenia choroby nowotworowej), a jedynie może w niewielkim stopniu poprawić jego jakość.	Zbyt długi czas oczekiwania na sekwencyjne oznaczenie aberracji tj. EGFR → ALK → ROS1; moim zdaniem należy wykonywać koszyk badań molekularnych jednocześnie z użyciem technologii NGS.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić	Wprowadzenie standardowego wykonywania badań molekularnych w tkance guza litego przy	Różne, w zależności od nowotworu.	Wprowadzenie Programu Lekowego	U chorych na zaawansowane guzy lite z rearanżacją NTRK wprowadzenie terapii inhibitorami NTRK (np.	A) wykonywanie koszyka badań molekularnych jednocześnie z użyciem technologii NGS

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr. hab. Tomasz Kubiawski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr. hab. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Katedrze i Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie	Lek. med. Emil Wojda Kierownik Pracowni Badań Wysiłkowych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>każdym rozpoznaniu (pierwszym, a zwłaszcza we wznowie).</i>			<i>larotrektynibem) dramatycznie poprawia rokowanie (...).</i>	<i>B) umożliwienie zastosowania omawianej technologii w I linii leczenia systemowego o założeniu paliatywnym po wyczerpaniu możliwości leczenia o założeniu radykalnym (lub jeśli leczenie o założeniu radykalnym nie może być zastosowane).</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nie widzę takich problemów, poza ewentualnym niewykonaniem oznaczenia NTRK w tkance guza</i>	<i>Problem z potencjalną realizacją programu lekowego w ośrodkach ze względu na niewielki odsetek chorych wykazujących fuzję genu NTRK (<0.3% dla wszystkich guzów litych). Koszt związany z koniecznością wykonania analiz molekularnych u dużej grupy chorych celem wykrycia bardzo wąskiej grupy odnoszącej korzyść z proponowanej terapii. Dostępność do badań molekularnych. Nieznajomość modulującego wpływu innych zaburzeń molekularnych na aktywność terapii.</i>	<i>Problem z kwalifikacją chorych o ograniczonych wartościach prób wątrobowych i parametrów nerkowych z uwagi na toksyczność skierowane głównie na w/w układy – wątrobę i nerki.</i>	<i>W Polsce istnieje problem z dostępnością do diagnostyki molekularnej chorych na nowotwory, w przypadku konieczności wykonania techniki sekwencjonowania nowej generacji (ang. Next Generation Sequencing – NGS). Technika ta dostępna jest tylko w kilku ośrodkach i jej przepustowość jest bardzo niska. Aparatura NGS, na której diagnozuje się chorych na nowotwory znajduje się przede wszystkim w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach, Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, Białostockim Centrum Onkologii oraz w dwóch prywatnych laboratoriach w Warszawie, Krakowie i Lublinie. Niektórzy pacjenci wykonują diagnostykę NGS komercyjnie poza granicami kraju np. za pomocą testu Foundation One Dx. Łącznie rocznie tą techniką jest</i>	<i>Dostępność specjalistów w innych dziedzinach medycyny w zakresie diagnozowania i leczenia działań niepożądanych.</i>

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr. hab. Tomasz Kubiawski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr. hab. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Katedrze i Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie	Lek. med. Emil Wojda Kierownik Pracowni Badań Wysiłkowych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
				<p>diagnozowanych około 700 – 1 000 w pracochłonnością i poziomem skomplikowania metody. Co więcej niektóre testy NGS nie umożliwiają diagnostyki genów NTRK1, NTRK2 i NTRK3 (lub diagnozują tylko niektóre z nich). W przypadku diagnostyki rearanżacji genów NTRK u chorych na zaawansowane guzy łite może istnieć potrzeba wykonania nawet kilkudziesięciu tysięcy badań rocznie. Jak z tego wynika dostęp do diagnostyki NTRK może mieć zaledwie 5-10% chorych na zaawansowane guzy łite, którzy wymagają tego rodzaju badań. Wiąże się to z dużymi niesprawiedliwościami społecznymi w związku z nierównym dostępem do diagnostyki i leczenia chorych, np. ze względu na miejsce zamieszkania.</p>	
<p>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</p>	<p>Nie widzę takich problemów.</p>	<p>Przy jednoznacznym brzmieniu zapisu programu lekowego nie dostrzegam możliwości nadużyć.</p>	<p>Przy jasno określonych kryteriach kwalifikacji do Programu Lekowego brak możliwości sugerowanych nadużyć jedynie może być subiektywna ocena wydolności pacjentów w skali WHO 2.</p>	<p>Każdy chory na zaawansowane guzy łite i z rearanżacją genów NTRK powinien mieć dostęp do terapii inhibitorami NTRK. Jest to optymalna opcja terapeutyczna dla takich chorych. Niestety, jak opisałem powyżej, może pojawić się sytuacja, w której tylko wybrani chorzy będą mieli dostęp do tego rodzaju terapii.</p>	<p>Nadużyciem będzie zastosowanie omawianej technologii w przypadku wykazania mutacji w genie NTRK a pacjentowi należało zaproponować leczenie o założeniu radykalnym.</p>

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr. hab. Tomasz Kubiawski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr. hab. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Katedrze i Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie	Lek. med. Emil Wojda Kierownik Pracowni Badań Wysiłkowych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Subpopulacja pacjentów, która <u>możliwy</u> <u>skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	Pacjenci z rozpoznaniem, w których nie stosuje się chemioterapii wielolekowej, np. rak tarczycy, czerniak.	Chorzy, u których częstość występowania fuzji NTRK jest szczególnie wysoka tj. MASC (mammary analogue secretory carcinoma), wybrane mięsaki diagnozowane u dzieci (częstość NTRK > 90%) - Nat Rev Clin Oncol. 2018 December ; 15(12): 731–747	Chorzy w stanie wydolności WHO=0.	Każdy chory pozostający w dobrym stanie sprawności, bez poważnych chorób współistniejących i poważnych dysfunkcji szpiku kostnego, wątroby, nerek (wg ChPL i zapisów programu lekowego) oraz z rearanżacją jednego z genów NTRK ma bardzo dużą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie larotrectynibem oraz może odnieść korzyść pod postacią długiego czasu wolnego od progresji i przeżycia całkowitego.	Brak danych.
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	Nie można wskazać takich pacjentów. Należy mieć na uwadze, że terapią pierwszej linii u dzieci jest leczenie skojarzone oparte na chemioterapii wielolekowej.	Raczej nie. Choć uwzględniając profil toksyczności pewne ograniczenia dotyczyć mogą chorych z istotnym klinicznie zaburzeniem funkcji wątroby. Ponadto jak zawarto w charakterystyce produktu leczniczego korzyści ze stosowania ocenianej terapii ustalono w badaniach z pojedynczym ramieniem obejmujących małą próbę pacjentów, u których guzy wykazują fuzje genu NTRK. Korzystny wpływ wykazano na podstawie całkowitego odsetka odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi w ograniczonej liczbie typów nowotworów. Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również	Chorzy w granicznej wydolności WHO=2 z współistniejącymi obciążeniami internistycznymi.	Grupy te są opisane w programie lekowym. W szczególności będą to chorzy w gorszym stanie sprawności i granicznymi wynikami badań laboratoryjnych sugerujących np. pogorszenie funkcji szpiku kostnego czy wątroby. Gorsze rokowanie będą mieli także chorzy z licznymi przerzutami w tym do wątroby czy OUN (jeśli nowotwór ma swoją pierwotną lokalizację poza wątrobą czy OUN).	W mojej opinii nie ma - leczenie omawianym lekiem winno być z wyboru w I linii leczenia systemowego o założeniu paliatywnym, o ile nie ma przeciwwskazań zgodnie z ChPL.

Ekspert	Prof. dr hab. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr. hab. Tomasz Kubiowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr. hab. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki w Katedrze i Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie	Lek. med. Emil Wojda Kierownik Pracowni Badań Wysiłkowych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
		<i>towarzyszących zmian genetycznych.</i>			

Skróty: ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase), BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care); ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor), GIST – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumor), IFS – włóknakiomęsak typu niemowlęcego (ang. ang. infantile fibrosarcoma), NDRP – niedrobnokomórkowy nowotwór płuca (ang. non-small cell lung carcinoma), NTRK – gen kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, chth – chemioterapia, NGS – techniki sekwencjonowania nowej generacji (ang. *Next Generation Sequencing*), ROS1 – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS (ang. Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS), WHO – światowa organizacja zdrowia (ang. World Health Organization)

3.4. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2021.82), obecnie brak jest technologii medycznych refundowanych ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

3.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 21. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted] 	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] (...)</p> <p>[redacted]</p> <p>W ramach odpowiedzi na wymagania minimalne firma przedstawiła dodatkowo wyjaśnienie wskazując: (...)</p> <p>[redacted]</p> <p><i>Dodatkowo należy podkreślić, że w przypadku niektórych guzów z fuzją genu NTRK, obecnie nie ma żadnych standardowych terapii lub zalecanych terapii o udowodnionej skuteczności. Obecnie dostępne terapie stosowane u tych chorych mają ograniczoną skuteczność lub są słabo tolerowane, a długoterminowa toksyczność stosowanego</i></p>	<p>Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora przez wnioskodawcę należy uznać za wątpliwy. Szczegółowe komentarz przedstawiono pod tabelą.</p>

<p>• [REDACTED]</p>	<p>leczenia może wpływać negatywnie na jakość życia chorych, zwłaszcza w przypadku zastosowania kolejnych linii leczenia. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Warto zwrócić uwagę na raport WPI dla entrektyribu, w którym wskazano, że komparatorem dla tego leku powinna być chemioterapia i BSC (analogiczne wnioskowanie przedstawiono również w procesie refundacyjnym w NICE). [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Co więcej, w uzasadnieniu rekomendacji dla larotrektyribu opublikowanej przez G-BA wskazano, że właściwie każdy lek zarejestrowany w leczeniu guzów litych jest potencjalnym komparatorem dla LAR.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>(...)</p> <p>Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów dla poszczególnych wskazań omówiono w rozdziale 5 APD wnioskodawcy.</p>	
---------------------	--	--

Skróty: [REDACTED], ESMO - European Society for Medical Oncology, GIST – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. ang. Gastrointestinal Stromal Tumor), IFS – włókniakomięsak typu niemowlęcego (ang. ang. infantile fibrosarcoma), [REDACTED] NDRP – niedrobnokomórkowy nowotwór płuca (ang. non-small cell lung carcinoma), NCCN - National Comprehensive Cancer Network, NTRK – gen kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, [REDACTED]

[REDACTED] LAR – larotrektyrib, BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)

[REDACTED] Należy przy tym podkreślić, iż larotrektyrib i entrektyrib rekomendowane są do stosowania na różnych etapach leczenia. W przypadku raka dróg żółciowych czy trzustki leki te rekomendowane są przez NCCN do stosowania już w pierwszej linii leczenia. Natomiast w przypadku innych nowotworów wymieniane są w drugiej linii lub jako przydatne w niektórych sytuacjach, również w zależności od stanu sprawności. W przypadku gdyby rozpatrywany problem decyzyjny obejmował wskazania do stosowania larotrektyribu zgodne z zapisami wytycznych, wybór komparatorów powinien obejmować leki stosowane w odpowiadających mu liniach leczenia, które są refundowane. [REDACTED]

Eksperti Agencji poproszeni o wskazanie technologii opcjonalnych dla Vitrakvi (larotrektyrib) we wskazaniu leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK [REDACTED]

[REDACTED] wskazali:

- Prof. Paweł Krawczyk – BSC – *U wszystkich chorych na zaawansowane guzy lite z rearanzacją NTRK, sformułowanie „wyczerpanie możliwości terapeutycznych lub brak innych terapii, dla których ustalono korzyści kliniczne w danym wskazaniu”, oznacza, że jedyną opcją jest najlepsze leczenie wspomagające (ang. Best Supportive Care – BSC). Oznacza, to, że u tych chorych nie ma możliwości stosowania zabiegu operacyjnego, radioterapii, chemioterapii, immunoterapii i innych terapii ukierunkowanych molekularnie lub skojarzenia tych metod leczenia;*
- Prof. Tomasz Kubiowski – BSC i badania kliniczne faz wczesnych;

- Dr Emilia Filipczyk-Cisarż również jako technologię opcjonalną wskazała BSC, dodając, że *po wyczerpaniu wszystkich dostępnych opcji leczenie pozostaje tylko BSC (...)*.
- Prof. Jan Styczyński odnosząc się do komparatorów dla larotrectynibu w populacji pediatrycznej, jako aktualnie stosowane terapie wskazał interferon+ chirurgię i leki anti-PD1+ chirurgię w czerniaku, imatynib i sunitynib w mięsaku tkanek miękkich GIST, chemioterapię wielolekową + radioterapię + chirurgię w mięsakiach tkanek miękkich innych niż GIST i guzach OUN/glejakach, chemioterapię wielolekową + chirurgię w mięsakiach kości oraz chirurgię +/- jod radioaktywny w raku tarczycy.
- Doktor Emil Wojda w odniesieniu do wskazania NDRP wskazał: *w takim zapisie pacjenci będą kwalifikowani po wyczerpaniu wszystkich możliwości tj. immunoterapia (lub chemio-immunoterapia względnie chth → immunoterapia) → chth → chth + ewentualnie nintedanib → larotrectinibum czyli alternatywa BSC. Dodatkowo ekspert wyraził opinię, iż terapia ta winna być terapią pierwszego wyboru a nie ostatniego.*

Powyższe opinie ekspertów prawie jednoznacznie wskazują BSC jako technologię alternatywną dla larotrectynibu stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego.

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów wskazujące jak należy rozumieć definicję BSC:

- *leczenie przeciwbólowe, żywienie poza- lub dojelitowe, suplementacja elektrolitów, antybiotykoterapię, leczenie przeciwzakrzepowe, inne terapie w zależności od potrzeb oraz obecnych chorób współistniejących* – prof. Tomasz Kubiakowski,
- *terapię wspomagającą (z definicji: poza chemioterapią, chirurgią, radioterapią i immunoterapią): przeciwbólowa, przeciwwymiotna, preparaty krwi* – prof. Jan Styczyński,
- prof. Paweł Krawczyk wskazał, iż *w skład najlepszego leczenia wspomagającego wchodzi terapia niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości, powikłań krążeniowo-oddechowych, leczenie zakażeń, radioterapia lub chirurgia przerzutów zagrażających życiu, zapobieganie wyniszczeniu nowotworowemu (kacheksji nowotworowej) oraz prawidłowe nawadnianie chorych (leczenie żywieniowe, żywienie pozajelitowe), prewencja złamań patologicznych i odleżyn, leczenie przeciwbólowe itp.* Ekspert zaznaczył również, iż *terapia paliatywna (czyli taka, której celem nie jest wyleczenie, ale np. przedłużenie czasu życia), to również chemioterapia, immunoterapia czy terapie ukierunkowane molekularnie. Są to opcje leczenia systemowego (ogólnoustrojowego) choroby nowotworowej, a więc są możliwościami terapeutycznymi w przyczynowym leczeniu choroby nowotworowej,*
- (...) *wszystkie terapie mające na celu optymalne leczenie p-bólowe, objawowe internistyczne minimalizujące niezależnie objawy towarzyszące zaawansowanym procesom nowotworowym jako obrzęki, duszność, niepokój, problemy z apetytem itp., stały nadzór psychologa klinicznego i w niektórych sytuacjach rehabilitanta* – doktor Emilia Filipczyk-Cisarż.

Biorąc pod uwagę powyższe opinie ekspertów należałoby stwierdzić, iż [redacted], a jako technologię opcjonalną dla produktu Vitrakvi należy przyjąć najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care) (na to wskazywałaby treść kryterium kwalifikacji do programu lekowego - [redacted], choć nie sposób ustalić w jaki sposób to kryterium będzie interpretowane i weryfikowane w praktyce).

Dodatkowo odnosząc się do przytoczonej w uzasadnieniu opinii G-BA należy wskazać, iż w powyższej analizie jako komparatory dla LAR zaakceptowano dobraną indywidualnie dla każdego chorego BSC lub resekcję chirurgiczną, która mogłaby prowadzić do poważnych zachorowań w przypadku spodziewanej dla chorego korzyści. Dodatkowo wskazano, iż 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.

[REDACTED]

Jednocześnie należy zwrócić uwagę na brak zgodności komparatorów pomiędzy analizami. [REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę zapisy Wytycznych HTA z 2016 r. jest to podejście nieprawidłowe.

W szczególności należy podkreślić, że brak możliwości wyznaczenia zamkniętego katalogu komparatorów w przypadku podejścia zaprezentowanego przez wnioskodawcę ma bardzo poważne konsekwencje dla analizy wpływu na budżet, gdzie konieczne jest wskazanie, które technologie będą zastępowane w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, co jest kluczowe dla szacowania kosztów inkrementalnych.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy klinicznej (AKL).

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Vitrakvi (substancja czynna: larotrectynib, LAR) stosowanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) w porównaniu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 22. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia 	Brak uwag
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Larotrectynib (Vitrakvi) stosowany w dawce 100 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów oraz 100 mg/m² powierzchni ciała dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży (maksymalnie 100 mg na dawkę) 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia 	Brak uwag
Komparatory	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia 	Komentarz dotyczący wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 3.5.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Dawkowanie komparatorów zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych (szczegóły o dawkowaniu zawarto w APD wnioskodawcy na stronach 129-159, tabela 5).		
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 	<ul style="list-style-type: none"> • Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia 	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • 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) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia 	Brak uwag.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje pełnotekstowe Dopuszczono możliwość włączenia abstraktów konferencyjnych w celu uzupełnienia wyników analizy, jednak wyłącznie w przypadku, kiedy abstrakt zawierał dane dla większej liczby chorych niż ta, dla której przedstawiono w niniejszej analizie dane z innych źródeł	<ul style="list-style-type: none"> • Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia 	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> • Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia 	Brak uwag

Skróty: ChPL – Charakterystyka Programu Lekowego, [redacted], GIST – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. ang. Gastrointestinal Stromal Tumor), IFS – włóknakomięsak typu niemowlęcego (ang. ang. infantile fibrosarcoma), [redacted], NDRP – niedrobnokomórkowy nowotwór płuca (ang. non-small cell lung carcinoma), NTRK – gen kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), [redacted]

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dla larotrectynibu, dokonano przeszukania baz Medline, EMBASE, Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 8 października 2021 r. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w rejestrach badań klinicznych <http://www.clinicaltrials.gov>, www.clinicaltrialsregister.eu oraz stron internetowych wybranych agencji rządowych (EMA, ADRReports, WHO UMC, FDA, URPL). Jako datę ostatniego wyszukiwania w bazach dodatkowych podano 23.02.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie dla wnioskowanej interwencji zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania dotyczące larotrectynibu

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria populacji i interwencji: Chu 2020 oraz Pollack 2021.

Do analizy klinicznej wnioskodawca włączył 3 badania pierwotne spełniające kryteria włączania do analizy:

- 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 oraz dorosłych 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 powyżej badania zostały opisane w 4 publikacjach: Hong 2019, Hong 2020, Drilon 2018 oraz Laetsch 2018. Dane zawarte w poszczególnych publikacjach zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Zestawienie danych na temat publikacji pełnotekstowych zawierających wyniki badań dotyczących larotrectynibu (źródło: AKL wnioskodawcy str. 38 tabela 2)

Publikacja	Nazwa badania dla LAR (populacja w badaniu)			Liczba chorych	Punkt odcięcia danych
	LOXO-TRK-14001 (dorośli, guzy lite, NTRK)	NAVIGATE (dzieci powyżej 12 r.ż. i dorośli guzy lite, NTRK)	SCOUT (dzieci od ≥ 1 mies., dorośli do 21 lat, guzy lite)		
Hong 2020	TAK	TAK	TAK	159	19.02.2019 r.
Hong 2019	TAK	NIE	NIE	70 (w tym 8 z fuzją NTRK)	19.02.2018 r.
Drilon 2018	TAK	TAK	TAK	55 (8 pacjentów z badania LOXO-TRK-14001, 12 pacjentów z badania SCOUT oraz 35 pacjentów z badania NAVIGATE)	02.2017 r.
Laetsch 2018	NIE	NIE	TAK	24	17.07.2017 r.

Ponadto wnioskodawca odnalazł dwa abstrakty konferencyjne Brose 2021 oraz Laetsch 2021 zawierające dane dla daty odcięcia 20 lipca 2020 r. Jednakże z uwagi na fakt, iż dane na temat populacji są ograniczone oraz brak jest krzywych przeżycia wnioskodawca ww. abstrakty konferencyjne potraktował uzupełniająco.

Badania dotyczące komparatorów

W wyniku przeprowadzonych przeglądów systematycznych do analizy włączono łącznie 60 badań dla komparatorów:

- 23 badania pierwotne dla nie drobnokomórkowego raka płuc (NDRP);
- 2 badania pierwotne dla raka ślinianki;
- 5 badań pierwotnych dla czerniaka;
- 3 badania pierwotne dla raka jelita i jelita ślepego;
- 1 badanie pierwotne dla mięsaków i nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST);
- 4 badania pierwotne dla mięsaka tkanek miękkich;
- 1 badanie pierwotne dla mięsaka tkanek miękkich u dzieci i włókniakomięsaka typu niemowlęcego (IFS);
- 7 badań pierwotnych dla raka piersi;
- 2 badania pierwotne dla raka dróg żółciowych;
- 5 badań pierwotnych dla guzów OUN/glejaków;
- 2 badania pierwotne dla raka trzustki;
- 5 badań pierwotnych dla raka tarczycy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę 3 badań klinicznych spełniających kryteria włączania do analizy: LOXO-140001, SCOUT oraz NAVIGATE dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa larotrectynibu.

W publikacji Drilon 2018 (badanie NAVIGATE) wskazano, że decyzja o zsumowaniu wyników dotyczących skuteczności u pacjentów z fuzją genu NTRK ze wszystkich 3 badań została podjęta na wczesnym etapie programu rozwojowego m.in. z uwagi na rzadki charakter występowania fuzji genu NTRK.

Tabela 24. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
LOXO-TRK-14001 (Publikacje: Hong 2019) <u>Źródło finansowania:</u> Loxo Oncology Inc.	<u>Typ badania:</u> jednoramienne, kohortowe, wieloośrodkowe badanie eksperymentalne I fazy (eskalacja dawki) <u>Interwencja:</u> Larotrectyn b (LAR) doustnie w dawce 50/100/200 mg raz dziennie lub w dawce 100/150/200 mg dwa razy dziennie (6 kohort, 28-dniowy cykl leczenia, schemat eskalacji dawki 3+3) Leczenie było kontynuowane do czasu wystąpienia progresji, nieakceptowalnych	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 r.ż.; • obecność guza litego w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami opornego na standardowe leczenie, niezależnie od wykazywania fuzji genu kinazy tyrozynowej dla neutrofin (NTRK); • stan sprawności wynoszący 0-2 wg skali ECOG; • przewidywana długość życia wynosząca co najmniej 3 miesiące; • zachowana czynność narządów wewnętrznych (bezwzględna liczba neutrofilii wynosząca $\geq 1,5 \times 10^9/l$ niezależnie od czynników wzrostu podawanych w czasie co najmniej 7 dni przed 	Stan choroby był oceniany przez badaczy zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 na początku badania a następnie pierwszego dnia każdego cyklu.* <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy**:</u> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo doustnej terapii w maksymalnej i rekomendowanej dawce <u>Pozostałe punkty końcowe**:</u> <ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody pacjenta.</p> <p>Mediana okresu obserwacji 26,9 mies. (dla chorych wykazujących fuzję NTRK) Data odcięcia danych na podstawie publikacji Hong 2019: 19 lutego 2018 r.</p> <p>W niniejszej analizie wykorzystano dane z materiałów od wnioskodawcy (data odcięcia: 15.07.2019 r.)</p> <p>Analiza danych: Bezpieczeństwo oceniano u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Właściwości antynowotworowe oceniano u wszystkich pacjentów włączonych do badania.</p>	<p>badaniem przesiewowym, liczba płytek krwi wynosząca $\geq 100 \times 10^9/l$ niezależnie od przetoczenia krwi przeprowadzonego w czasie co najmniej 7 dni przed badaniem przesiewowym, poziom aminotransferazy alaninowej (AIAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) nieprzekraczający 2,5-raza wartości górnej granicy normy lub nieprzekraczający 5-krotnej wartości górnej granicy normy w przypadku stwierdzenia przerzutu do wątroby, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej wynoszący ≥ 30 ml/min wg wzoru Cockrofta-Gaulta).</p> <p>Kryteria wykluczenia (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie badanej lub innej terapii przeciwnowotworowej w czasie 2 tygodni poprzedzających włączenie do badania; • przebycie poważnej operacji w czasie 4 tygodni poprzedzających włączenie do badania; • istotna klinicznie aktywna choroba sercowo-naczyniowa lub zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, przebyty w czasie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; • trwające, niekontrolowane zakażenie ogólnoustrojowe. <p>Do badania mogli być włączeni pacjenci z pierwotnym lub przerzutowym guzem ośrodkowego układu nerwowego, którzy byli stabilni neurologicznie i nie wymagali leczenia sterydami objawów związanych z OUN w ciągu dwóch tygodni przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 70 pacjentów w tym 8 pacjentów z fuzją genu NTRK (pozostali pacjenci nie mieli udokumentowanej fuzji genu NTRK) <p>[REDAKTED]</p> <p>Mediana wieku: 59,5 lat (IQR: 50; 66)</p> <p>Pacjentów przydzielono do 6 kohort (stratyfikacja ze względu na wiekość przyjmowanej dawki larotrektynibu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 1: larotrektynib podawany w dawce 50 mg raz dziennie (QD) (4 chorych); • Kohorta 2: larotrektynib podawany w dawce 100 mg QD (5 chorych); • Kohorta 3: larotrektynib podawany w dawce 100 mg dwa razy dziennie (BID) (całkowita dobową dawką leku 200 mg) (43 chorych w tym 6 z fuzją NTRK); • Kohorta 3a: larotrektynib podawany w dawce 200 mg QD (4 chorych); • Kohorta 4: larotrektynib podawany w dawce 150 mg BID (całkowita dobową dawką leku 300 mg) (7 chorych w tym 2 z fuzją NTRK); • Kohorta 5: larotrektynib podawany w dawce 200 mg BID (całkowita dobową dawką leku 400 mg) (6 chorych). <p>Dozwolono stosowanie leków wspomagających leczenie, zgodnych z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi oraz zaleceniami lekarza prowadzącego. (szczegóły stosowanych leków opisano w AKL wnioskodawcy str. 248).</p> <p>Spośród 70 chorych włączonych do badania utracono łącznie 64 pacjentów głównie z powodu progresji choroby (szczegóły dotyczące utraty</p>	<ul style="list-style-type: none"> • obiektywna odpowiedź • czas trwania odpowiedzi <p>Ponadto przeprowadzono analizę post-hoc dla odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. objective response rate) u pacjentów z fuzją genu NTRK</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>SCOUT (Publikacja: Laetsch 2018a) <u>Źródło finansowania:</u> Loxo Oncology Inc.</p>	<p>Typ badania: jednoramiennie, kohortowe, wielośrodkowe badanie eksperymentalne I/II fazy (eskalacja dawki)</p> <p>Interwencja: Larotrectyn b doustnie w formie kapsułek lub płynu dwa razy dziennie w 28-dniowych cyklach, podawany w dawce 100 lub 150 mg BID lub w dawce 100 mg/m² (3 kohorty, 28-dniowy cykl leczenia (rozszerzenie schematu dawkowania 3+3))</p> <p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych bez uprzednio określonej maksymalnej liczby cykli.</p> <p>Mediana okresu obserwacji Dla chorych wykazujących obecności fuzji genu NTRK: 8,2 mies. (IQR: 5,2; 9,5) Data odcięcia danych 17 lipca 2017 r.</p> <p>W niniejszej analizie wykorzystano dane z materiałów od wnioskodawcy (data odcięcia: 15.07.2019 r.)</p> <p>Analiza danych: Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa.</p> <p>Właściwości antynowotworowe oceniano u wszystkich pacjentów włączonych do badania.</p>	<p>chorych z badania zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 243).</p> <p>Kryteria włączenia (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 1 miesiąca do 21 r.ż.; chorzy z guzami litymi w stadium miejscowo zaawansowanym, z przerzutami lub z guzem OUN, u których stwierdzono nawrót lub progresję guza, u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na stosowane leczenie bądź, dla których nie ma zalecanego, dostępnego schematu leczenia bez względu na histologię. W fazie II, rozszerzonej badania wymagano występowania zaawansowanych guzów litych z fuzją genu NTRK, w tym miejscowo zaawansowanego włóknakomięsaka typu niemowlęcego. obecność fuzji genu NTRK nie była wymagana oprócz chorych w wieku od 1 miesiąca do poniżej 1 roku (włączano także chorych na włóknakomięsak typu niemowlęcego (IFS) w stadium miejscowo zaawansowanym, u których istniała konieczność przeprowadzenia oszczędzającej operacji lub amputacji kończyn w celu całkowitego chirurgicznego usunięcia nowotworu); obecność zmian sklasyfikowanych jako możliwe do oceny i/lub mierzalne wg kryteriów RECIST w wersji 1.1*; stopień sprawności wynoszący ≥ 50 wg skali Karnofsky'ego (dla chorych ≥ 16 r.ż.) lub skali Lansky'ego (dla chorych < 16 r.ż.); odpowiedni poziom wyników laboratoryjnych całkowite wyleczenie z ostrego działania toksycznego wszystkich terapii przeciwnowotworowych w wywiadzie, po upływie minimum 21 dni od mielosupresji będącej powikłaniem po chemioterapii (42 dni po przyjmowaniu nitrozomocznika), 14 dni od zakończenia przyjmowania hematopoetycznych czynników wzrostu i miejscowej radioterapii paliatywnej, 42 dni od znacznego napromieniowania szpiku kostnego, 56 dni od infuzji komórek macierzystych oraz okres półtrwania uprzednio stosowanych leków wynoszący mniej niż 2 tygodnie lub upływanie 5 okresów półtrwania od uprzednio stosowanych leków. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przebyte poważnej operacji w czasie 14 dni poprzedzających włączenie do badania; istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa lub skorygowany odstęp QT wynoszący > 480 milisekund; trwające, niekontrolowane zakażenie ogólnoustrojowe; obecność czynników wpływających na doustne przyjmowanie leków. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> 24 pacjentów <p>Mediana wieku 4,5 (IQR: 1,3; 13,3)</p> <p>Pacjentów przydzielono do 3 kohort (stratyfikacja ze względu na wiek i dawkę przyjmowanej dawki larotrectynibu):</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy**:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo stosowania LAR, w tym toksyczność limitująca dawkę leku, u pediatrycznych pacjentów z zaawansowanym guzem litym OUN. <p>Pozostałe**:</p> <ul style="list-style-type: none"> określenie maksymalnej dawki, lub odpowiedniej dawki LAR do dalszych badań farmakokinetyka ocena właściwości antynowotworowych w tym obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), Przeżycie wolne od progresji (PFS), Przeżycie całkowite (OS), Ocena bólu Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HROoL) <p>Ponadto przeprowadzono analizę post-hoc obiektywnego odsetka odpowiedzi na leczenie u pacjentów z fuzją genu NTRK.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>Schematy dawkowania LAR w poszczególnych kohortach:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kohorta 1: larotrektynib podawany w dawce 100 mg AED (równoważna dawka dla dorosłych) + stosowane leczenie; Kohorta 2: larotrektynib podawany w dawce 150 mg AED + stosowane leczenie; Kohorta 3: larotrektynib podawany w dawce 100 mg/m²/dawka, maksymalnie 100 mg/dawka + stosowane leczenie. <p>Dozwolono stosowanie leków wspomagających leczenie, zgodnych z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi oraz zaleceniami lekarza prowadzącego. (szczegóły stosowanych leków opisano w AKL wnioskodawcy str. 252-253).</p> <p>Z badania utracono 10 spośród 24 chorych głównie z powodu progresji choroby (szczegóły dotyczące utraty chorych z badania zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 249).</p>	
<p>NAVIGATE (Publikacja: Drilon 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Loxo Oncology Inc.</p>	<p>Typ badania: jednoramienne, kohortowe, wieloośrodkowe otwarte badanie eksperymentalne II fazy</p> <p>Interwencja: Larotrektyn b doustnie w formie kapsulek lub płynu dwa razy dziennie w 28-dniowych cyklach, w dawce 100 mg BID. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych bez uprzednio określonej maksymalnej liczby cykli.</p> <p>Okres obserwacji Brak danych</p> <p>Data odcięcia luty 2017 r.</p> <p>Analiza danych: Analizę przeprowadzono w populacji ITT</p>	<p>Kryteria włączenia (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej 12 r.ż.; chorzy z guzami litymi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami wykazującymi fuzję genu NTRK (NTRK1, NTRK2 lub NTRK3); przebyta terapia standardowo stosowaną metodą leczenia (w przypadku dostępności takiego leczenia) odpowiednią dla typu guza i stopnia zaawansowania choroby lub małe prawdopodobieństwo tolerancji / pojawienia się efektów klinicznych związanych z wdrożeniem odpowiedniej metody leczenia; stan sprawności wynoszący 0-3 wg skali ECOG (dla chorych zakwalifikowanych do kohorty 7 stopień sprawności wynoszący 50 pkt wg skali Karnofsky'ego); obecność co najmniej 1 zmiany sklasyfikowanej jako mierzalna wg kryteriów RECIST w wersji 1.1* (chorzy ze zmianami, których nie można sklasyfikować jako mierzalne, zakwalifikowani zostali do kohorty 8, niezależnie od rodzaju guza). Dodatkowo chorzy zakwalifikowani do kohorty 7 musieli spełniać następujące trzy kryteria: leczenie (w tym radioterapia i/lub chemioterapia) w wywiadzie, przy czym leczenie za pomocą naświetlania zakończone >12 tygodni przed pierwszym dniem pierwszego cyklu terapii; ≥1 zmiana mierzalna dwuwymiarowa (potwierdzona badaniem MRI i możliwa do oceny wg kryteriów RANO), w tym co najmniej 1 zmiana o wymiarze ≥1 cm odnotowana na więcej niż jednym wycinku obrazowym oraz badanie obrazowe wykonane w czasie co najmniej 28 dni poprzedzających włączenie do badania (przyjmowanie stabilnej dawki sterydów co najmniej 5 dni przed badaniem obrazowym i podczas badania) <p>Kryteria wykluczenia (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie badanej lub innej terapii przeciwnowotworowej w czasie 2 tygodni poprzedzających włączenie do badania lub w czasie 5 okresów półtrwania tych leków oraz wystąpienie toksyczności po stosowaniu tych leków; udokumentowana progresja choroby po stosowaniu terapii zatwierdzonymi lub badanymi inhibitorami kinazy tyrozynowej 	<p>Skuteczność Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) oceniana wg skali RECIST v. 1.1. <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza czas trwania odpowiedzi (DOR) przeżycie wolne od progresji (PFS) bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>ukierunkowanymi na TRK (do badania kwalifikowano chorych, którzy przerwali leczenie przed upływem 28 dni z powodu nietolerancji na lek lub toksyczności);</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność objawowych lub niestabilnych przerzutów do mózgu (do badania kwalifikowano chorych z bezobjawowymi przerzutami do mózgu lub z pierwotnymi guzami OUN); obecność współistniejących, niestabilnych nowotworów, które mogłyby wpłynąć na ocenę działania LAR. <p>Liczba pacjentów: N=35 (dla analizy 55 pacjentów zrekrutowanych od marca 2015 do lutego 2017 r. (łącznie z 3 badań: LOXO-TRK-14001, SCOUT oraz NAVIGATE))</p> <p>[redacted]</p> <p>Chorych przydzielano do 8 kohort:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kohorta 1: NDRP; Kohorta 2: nowotwory tarczycy; Kohorta 3: mięsaki; Kohorta 4: nowotwory jelita grubego; Kohorta 5: nowotwory ślinianki; Kohorta 6: nowotwory dróg żółciowych; Kohorta 7: pierwotne guzy OUN; Kohorta 8: inne typy nowotworów + przypadki niemierzalne (chorzy z guzami niemierzalnymi, kwalifikującymi się do oceny przy użyciu np. PET, przypisani do kohorty 8, zostali poddani ocenie przy użyciu tych samych metod, jakie są wykorzystywane do mierzenia progresji choroby; jednak nie zostali włączeni do analizy głównego celu badania). 	

Skróty: AKL – analiza kliniczna, AIAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginowa, BID – dwa razy na dobę, ChPL – Charakterystyka produktu leczniczego, DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), ECOG – Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group, HRQoL – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. health-related quality of life), IFS – włóknakiomęsak typu niemowlęcego (ang. infantile fibrosarcoma), IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range), ITT – Zgodność z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat), LAR – larotrectynib, NTRK – gen receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase), ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progressive free survival), QD – raz dziennie, RANO – ocena odpowiedzi na leczenie w neuroonkologii (ang. Response Assessment in Neuro-Oncology)

*kryteria RECIST przedstawiono w Tabeli 26 oraz Tabeli 27

** dane opisano w oparciu o publikację

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki [redacted]

Wyniki przedstawiono w podziale na 2 kohorty [redacted]:

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

Dodatkowo, w celu uzupełnienia danych dla analizowanej interwencji, przedstawiono dane dla populacji PAS (ang. primary analysis set). Jest to populacja, którą wyodrębniono [redacted] z udokumentowaną fuzją NTRK obejmującą chorych na guzy lite z wykluczeniem guzów OUN i co najmniej jedną zmianą mierzalną ocenianą przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 obejmująca pierwszych 55 chorych włączonych do programu badawczego dla LAR. Zdecydowano o przedstawieniu tych danych jako dodatkowe ze względu

na fakt, iż dla tej grupy chorych dostępne są wyniki w najdłuższym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji: 32,5 miesiąca).

Skrótowną charakterystykę badań dotyczących komparatorów opisano w AKL wnioskodawcy na str. 273 – 351.

Tabela 25. Odsetek chorych z poszczególnymi rodzajami guzów litych
(źródło: dane wnioskodawcy, str. 260 tabela 81 AKL)

[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.

Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Odpowiedź oceniana jest w oparciu o wynik badania obrazowego i polega na analizie zmian mierzalnych (tzw. zmiany docelowe) i zmian niemierzalnych (tzw. zmiany niedocelowe). W poniższych tabelach przedstawiono definicje odpowiedzi w odniesieniu do zmian mierzalnych i niemierzalnych.

Tabela 26. Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST 1.1

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
Ocena na podstawie zmian mierzalnych	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
Częściowa odpowiedź (PR)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
Stabilizacja choroby (SD)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów częściowej odpowiedzi lub progresji choroby
Progresja choroby (PD)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany
Ocena na podstawie zmian niemierzalnych	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych
Progresja choroby (PD)	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych
Niecałkowita odpowiedź i nie progresja (n-CR n-PD)	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów przeciwnowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów przeciwnowotworowych

Tabela 27. Ocena ogólna odpowiedzi na leczenie w skali RECIST 1.1

Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana
Całkowita odpowiedź (CR)	CR	CR	Nie
Częściowa odpowiedź (PR)	CR lub PR	n-CR n-PD	Nie
	PR	n-PD	Nie
Stabilizacja choroby (SD)	SD	n-PD	Nie
Progresja choroby (PD)	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie
	Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak

Skróty: całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny wiarygodności wewnętrznej badań jednoramiennych włączonych do analizy wnioskodawcy.

Ocena badań LOXO-TRK-14001, SCOUT oraz NAVIGATE przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu narzędzia NICE wykazała, że badania te cechuje wysoka wiarygodność w zakresie każdej z domen; każde z badań uzyskało 8 na 8 punktów możliwych do zdobycia.

Wnioskodawca przedstawił także ocenę jakości przeglądów systematycznych (Chu 2020 oraz Pollack 2021) według skali AMSTAR 2. Wiarygodność wszystkich przeglądów systematycznych została oceniona jako bardzo niska (szczegóły zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 241-242, tabela 80). Punkty odjęto z powodu braku informacji nt. uprzednio opracowanej metodyki przeglądu, braku właściwej metody oceny ryzyka błędu systematycznego indywidualnej dla każdego z włączonych badań, braku oceny błędu publikacji oraz braku analizy ww. czynników na wyniki z badań, a także z powodu braku oceny możliwej heterogeniczności wyników (w przypadku przeglądu Pollack 2021), braku listy wykluczonych badań wraz z powodami wykluczenia, braku szczegółowej charakterystyki badań włączonych do przeglądu, czy też braku informacji o źródle finansowania.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (Rozdział 10 str. 192 AKL wnioskodawcy):

- wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla larotrectynibu pochodzą z badań toczących się – wykorzystano najnowsze z aktualnie dostępnych danych, jednak nie są to ich ostateczne wyniki;
- pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach dla LAR był ORR a nie OS lub PFS;
- dla części wyników dotyczących LAR nie przedstawiono danych na temat okresu obserwacji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu NAVIGATE nie podano informacji na temat utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji;
- W badaniu LOXO-TRK-14001 włączano pacjentów bez potwierdzonej fuzji genu NTRK;
- Dawkowanie w badaniu LOXO-TRK-14001 nie jest w pełni zgodne z kryteriami włączenia do analizy; pacjenci przyjmowali larotrektytib w dawce 50, 100 lub 200 mg raz lub dwa razy dziennie, a więc niezgodnie z zapisami w ChPL oraz [redacted], gdzie dawkowanie larotrektytynu dla osób dorosłych ustalono na 100 mg dwa razy dziennie.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 10 str. 192 AKL wnioskodawcy):**

- *brak badań klinicznych z grupą kontrolną dla larotrektytynu – w analizie wykorzystano dowody z eksperymentalnych badań jednoramiennych tworzących program badawczy dla larotrektytynu;*
- *brak porównania bezpośredniego i porównania pośredniego – wykorzystano jedyną możliwą możliwość porównania, tj. zestawienie wyników LAR względem komparatorów;*
- *badania włączone dla danego komparatora w danym rodzaju guzów litych różniły się w zakresie danych demograficznych, liczebności populacji, okresów obserwacji;*
- *populacja chorych uczestniczących w badaniach dla komparatora nie miała oznaczonej obecności fuzji NTRK, jednak odzwierciedla praktykę kliniczną, ponieważ do tej pory nie było dostępnych leków ukierunkowanych na NTRK;*
- *nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia dla komparatorów dla wskazania mięsaki kości.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

[Redacted text block]

- Wnioskodawca w dyskusji wskazał, że zidentyfikowano publikację, w której przedstawiono wyniki oceny jakości życia chorych leczonych LAR w ramach badań NAVIGATE i SCOUT, gdzie jakość życia analizowana była jako eksploracyjny punkt końcowy. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskodawca nie przedstawił w analizie skuteczności wyników ww. analizy jakości życia.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki dla daty odcięcia [Redacted text]

Dodatkowo w celach uzupełnienia wnioskodawca przedstawił dane dla populacji PAS (ang. primary analysis set) tj. populacji z udokumentowaną NTRK obejmującą chorych na guzy łeże z wykluczeniem OUN i co najmniej jedną mierzalną zmianą ocenianą przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 obejmującą pierwszych 55 chorych włączonych do badania. Wnioskodawca wskazał, że dla tej grupy chorych dostępne są wyniki w najdłuższym okresie obserwacji (32,5 mies.).

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

- **Larotrektytib**

Przeżycie całkowite

[Redacted text]

Ponadto w abstrakcie konferencyjnym Brose 2021 wskazano, że mediana OS nie została osiągnięta w okresie obserwacji wynoszącym 24 mies., a współczynnik przeżycia całkowitego w czasie 36 mies. wyniósł 66% (95% CI: 56; 77).

Szczegółowe dane z CSR zestawiono w poniższej tabeli.

Punkt końcowy	Populacja	N	Mediana okresu obserwacji (25;75 percentyl)	Mediana (zakres)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Zgony

[Redacted text]

Punkt końcowy	Populacja	N	Mediana okresu obserwacji (25;75 percentyl)	n (%)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Przeżycie wolne od progresji

[Redacted text]

Ponadto w abstrakcie konferencyjnym Brose 2021 wskazano, że mediana PFS, w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 22,1 mies., wyniosła 25,8 mies. (95%CI: 12,7; 51,1) (dane nieprzedstawione w tabeli).

[Redacted text]

Punkt końcowy	Populacja	N	Mediana okresu obserwacji (25;75 percentyl)	Mediana (zakres)
[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Punkt końcowy	Populacja	N	Mediana okresu obserwacji (25;75 percentyl)	n (%)
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

Odpowiedź na leczenie

[Redacted text block]

Ponadto w abstrakcie konferencyjnym Brose 2021, w którym zaprezentowano wyniki dla 140 chorych (data odcięcia 20 lipca 2020 r.), wskazano, że ORR zaraportowano u 67% chorych (95 CI: 58; 75), w tym CR u 12% chorych, PR u 55% chorych, SD u 20% chorych, a PD u 9% chorych. Odsetek pacjentów bez przerzutów do OUN, u których zaraportowano ORR wyniósł 73% (95% CI: 45; 92).

[Redacted text block]

Punkt końcowy	Podgrupa	Populacja	N	n (%)

Punkt końcowy	Podgrupa	Populacja	N	n (%)	
	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	
		[Redacted]	1	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	

Punkt końcowy	Podgrupa	Populacja	N	n (%)

[Redacted text block]

Punkt końcowy	Populacja	N	Mediana (25; 75 percentyl)
[Redacted header row]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Ponadto w abstrakcie konferencyjnym Brose 2021 wskazano, że mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 49,3 mies. (95%CI: 26,3; n/o), w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 23,2 mies.

Punkt końcowy	Podgrupa	Populacja	N	Okres obserwacji Mediana (25; 75 percentyl)	Mediana (zakres)	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted]

Pozostałe punkty końcowe

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również dane nt. maksymalnego obniżenia sumy zmian docelowych względem wartości początkowych. Szczegółowe dane zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 127.

- **Wyniki analizy skuteczności larotrektynibu względem komparatorów**

[Redacted text block]

Przeżycie całkowite

[Redacted text block]

Przeżycie wolne od progresji

[Redacted text block]

Odpowiedź na leczenie

[Redacted text block]



4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

- Larotrektynib



- Działania niepożądane



Punkt końcowy		n (%)	N
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	



- Zdarzenia niepożądane



Ponadto wnioskodawca w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedłożył dane dotyczące bezpieczeństwa z abstraktu konferencyjnego Laetsch 2021 obejmującym łącznie 331 chorych (data odcięcia danych 20 lipca 2020 r.), w którym oceniano bezpieczeństwo larotrectynibu w zakresie częstości złamań. Zgodnie z informacjami większość odnotowanych w badaniu złamań zarówno wśród dzieci, jak i dorosłych była związana z guzem, i miała stopień nasilenia 1-2. Żadne ze złamań nie zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem, ponadto żaden z chorych nie zakończył przedwcześnie leczenia z powodu złamania.

Punkt końcowy		n (%)	N*
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	

- **Wyniki analizy bezpieczeństwa komparatorów**
- Ciężkie zdarzenia niepożądane

- Zdarzenia niepożądane

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zidentyfikowano dodatkowe informacje w zakresie analizy skuteczności w rekomendacji NICE 2020, w której wskazano, że *wpływ na odpowiedź na leczenie może mieć także typ fuzji genu NTRK, rodzaj partnera fuzyjnego oraz obecność innych mutacji*. Dodatkowo w zakresie różnic w odpowiedziach na leczenie względem obecności innych mutacji odnosi się również ChPL Vitrakvi, w której wskazano, że *molekularne przyczyny pierwotnej oporności na larotrekty nib nie są znane. Nie wiadomo zatem, czy obecność towarzyszącego czynnika onkogenego oprócz fuzji genu NTRK wpływa na skuteczność hamowania TRK*.

W ChPL Vitrakvi przedstawiono również wyniki zmierzonego wpływu różnych jednoczesnych zmian genomycznych na skuteczność larotrekty nibu: *u 165 pacjentów z szeroką charakterystyką molekularną przed leczeniem larotrekty nibem, ORR u 79 pacjentów, u których oprócz fuzji genu NTRK występowały inne zmiany genomiczne, wynosił 58%, a u 86 pacjentów bez innych zmian genomicznych ORR wynosił - 74%*.

W związku z powyższym występowanie innych mutacji u pacjentów z fuzją genu NTRK prawdopodobnie może mieć wpływ na wyniki uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie. Jednakże w AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono szerszej oceny powyższej zależności.

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

Informacje na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) Vitrakvi wymienionymi w kolejności ze zmniejszającą się częstością występowania były: zwiększenie aktywności AIAT (32%), zmęczenie (30%), zaparcia (29%), zwiększenie aktywności AspAT (27%), zawroty głowy (26%), wymioty (23%), niedokrwistość (23%) i nudności (22%).

Większość działań niepożądanych była stopnia 1. lub 2. Stopień 4. był najwyższym zgłaszanym stopniem dla takich działań niepożądanych jak: zmniejszenie liczby neutrofilów (1%), zwiększenie aktywności AIAT (1%) i zwiększenie aktywności AspAT ($<1\%$).

Stopień 3. był najwyższym zgłaszanym stopniem dla takich działań niepożądanych jak: niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, zmęczenie, zawroty głowy, parestezje, osłabienie mięśni, nudności, bóle mięśniowe,

zaburzenia chodu, wymioty i zmniejszenie liczby leukocytów. Wszystkie zgłaszane działania niepożądane stopnia 3. występowały u mniej niż 5% pacjentów, z wyjątkiem niedokrwistości (8%).

Trwałe przerwanie stosowania produktu leczniczego Vitrakvi z powodu działań niepożądanych występujących w czasie leczenia, niezależnie od przypisania badanemu lekowi, miało miejsce u 5% pacjentów (po jednym przypadku zwiększenia aktywności AlAT, zwiększenia aktywności AspAT, gruczolakoraka dróg żółciowych, zaburzeń chodu, perforacji jelit, żółtaczki, progresji nowotworu złośliwego, zmniejszenia liczby neutrofilów, niedrożności jelita cienkiego, ucisku rdzenia kręgowego i zakażenia wirusowego). Większość działań niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki wystąpiła w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Z uwagi na fakt, że korzyści ze stosowania Vitrakvi ustalono w badaniach z pojedynczym ramieniem obejmującym małą próbę pacjentów, u których guzy wykazują fuzję genu NTRK, efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również towarzyszących zmian genetycznych. Z tego względu lek Vitrakvi należy stosować tylko, jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane.
- U pacjentów otrzymujących larotrectynib zgłaszano występowanie zaburzeń neurologicznych, w tym zawrotów głowy, zaburzeń chodu i parestezji. W większości przypadków zaburzenia neurologiczne wystąpiły w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Należy rozważyć wstrzymanie, zmniejszenie lub przerwanie podawania dawki produktu leczniczego Vitrakvi, w zależności od nasilenia i utrzymywania się tych objawów.
- U pacjentów otrzymujących larotrectynib zgłaszano zwiększenie aktywności AlAT i AspAT. Większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT i AspAT występowała w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Przed pierwszą dawką i co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie okresowo podczas leczenia, należy monitorować czynność wątroby, łącznie z badaniami aktywności AlAT i AspAT. W przypadku wstrzymania, dawka produktu leczniczego Vitrakvi powinna być zmodyfikowana po ponownym rozpoczęciu jego stosowania.
- Należy unikać jednoczesnego podawania silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 / P-gp z produktem Vitrakvi ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji.

EMA, FDA, URPL

Wnioskodawca na stronach EMA odnalazł Plan zarządzania ryzykiem a także na stronach FDA odnalazł dokument dotyczący bezpieczeństwa. Należy jednak zaznaczyć, że wszystkie informacje przetoczone w ww. dokumentach zostały zawarte w ChPL Vitrakvi.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono ocenę bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports. Zgodnie z ww. danymi do najczęściej występujących zdarzeń należą nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy, 32 przypadki), zaburzenia układu nerwowego (18 przypadków) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (34 przypadku). Szczegóły opisano w AKL na str. 189-190.

Analizy Agencji nie odnaleźli nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji, ponadto co opisano w AKL wnioskodawcy lub zamieszczono w ChPL Vitrakvi.

4.3. Komentarz Agencji

Celem przedmiotowej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectynib, LAR) stosowanego w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) w porównaniu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi finansowanymi w poszczególnych wskazaniach (szczegółowa lista komparatorów znajduje się na str. 44 AWA, Tabela 22).

Analizę kliniczną oparto o wyniki 3 jednoramiennych koszykowych badań klinicznych LOXO-TRK-140001, SCOUT i NAVIGATE. Publikacje z powyższych badań posłużyły jedynie do opracowania charakterystyki i jako dodatkowe źródło wyników,

Należy wskazać, że wyniki badań dla larotrectynibu zostały przedstawione w podziale na 3 populacje: populacja ePAS4 (164 chorych dorosłych i dzieci), SAS3 (24 chorych dorosłych i dzieci z pierwotnymi guzami OUN) oraz populacja PAS (obejmuje pierwszych 55 chorych włączonych do badania).

Analiza skuteczności

[Redacted content]

Analiza bezpieczeństwa

[Redacted content]

Ponadto wnioskodawca w dyskusji wskazał, że zidentyfikowano publikację nt. oceny jakości życia pacjentów z guzami z fuzją NTRK leczonych larotrektynibem, jednakże, nie przedstawił wyników ww. publikacji w analizie skuteczności. Nie przeprowadzono również oceny wpływu występowania innych mutacji u pacjentów z fuzją genu NTRK na uzyskiwane odsetki odpowiedzi.

Analiza wyników badań wtórnych

Do analizy klinicznej wnioskodawca włączył dwa badania wtórne Pollack 2021 oraz Chu 2020.

- Pollack 2021

Celem badania Pollack 2021 było zbadanie skuteczności larotrektynibu w porównaniu z historycznymi danymi na temat leczenia wybranych guzów litych z fuzją genu NTRK w stadium zaawansowanym/ przerzutowym (niedrobnokomórkowy rak płuca, rak jelita grubego, rak tarczycy, glejak, mięsak tkanek miękkich, rak ślinianek i włókniakomięsak niemowlęcy). W ramach przeprowadzonego przeglądu przeszukano 3 bazy: Medline, Embase oraz Cochrane Library (szukano artykułów z datą do lutego/marca 2019 r.). W badaniu wskazano, że do porównania pośredniego włączano interwencje historyczne (m.in. chemioterapia, immunoterapia, inhibitor VEGF), które były stosowane w konkretnym typie guza, a także dostosowane do linii terapii, w której larotrektynib byłby stosowany, co sprowadza się do dalszych linii leczenia (brak zadawalających alternatywnych metod leczenia) pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przerzutowymi guzami litymi z fuzją genu NTRK. Wyniki przeprowadzonego porównania nie są jednoznaczne. Odsetki uzyskiwanych ORR w grupie pacjentów stosujących larotrektynib są znacznie wyższe w szczególności w dalszych liniach leczenia w porównaniu do wyników uzyskiwanych w grupie historycznej interwencji stosowanej w takich przypadkach jak rak płuca, rak gruczołu ślinowego, czy mięsaków tkanek miękkich (non-GIST) (70-80% vs ok. 20-30%). Jednakże w przypadku niektórych nowotworów odsetki uzyskiwanych odpowiedzi są porównywalne z odsetkami uzyskiwanymi dla larotrektynibu: rak jelita grubego, rak tarczycy czy IFS. Z kolei dla glejaków odnotowano niższe odsetki ORR w grupie pacjentów stosujących larotrektynib w porównaniu z pacjentami z grupy interwencji historycznych (11% vs 63-95%). Dużym ograniczeniem badania Pollock 2021 jest fakt, iż w grupie larotrektynibu pacjentów reprezentujących dane wskazanie było maksymalnie 21, podczas gdy w grupie interwencji historycznych

w większości wskazań grupa pacjentów wynosiła kilkaset (oprócz raka ślinianki gdzie pacjentów było maksymalnie 42 vs 17 dla larotrektynybu oraz IFS gdzie zakres pacjentów wynosił 6-20 vs 13 dla larotrektynybu). Autorzy badania wskazują na kilka ograniczeń przeprowadzonego porównania m.in. wskazali na fakt, że badania nad larotrektynybem są badaniami o małej liczebności pacjentów, a możliwość porównania z terapiami historycznymi ogranicza się jedynie do ORR, gdyż OS i PFS w badaniach nad larotrektynybem nie zostały oszacowane ze względu na rodzaj guza.

- Chu 2020

Celem badania Chu 2020 było przeprowadzenie systematycznego przeglądu i metaanalizy w zakresie danych klinicznych, jakości życia oraz danych ekonomicznych dla inhibitorów NTRK u pacjentów guzami litymi, u których stwierdzono fuzję genu NTRK. W ramach przeglądu systematycznego przeszukano szereg baz, w tym m.in. Embase, Ovid, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Do przeglądu włączono 27 publikacji obejmujących 7 różnych interwencji, jednakże dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa były dostępne jedynie dla dwóch interwencji (4 badania). W ramach niniejszego opisu ograniczono się jedynie do opisu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa larotrektynybu.

Łącznie wszystkie badania dotyczące LAR obejmowały 55 pacjentów (NCT02122913, SCOUT, NCT02637687, NAVIGATE, NCT02576431). Zgodnie z wynikami przeglądu zastosowanie LAR wiązało się z uzyskaniem odsetków ORR na poziomie 75-80%. Odsetek rocznych przeżyć wyniósł 71%. W badaniu wskazano, że zdarzenia niepożądane miały zwykle stopień 1/2, a najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to: wzrost poziomu AIAT lub ASPAT, zawroty głowy i nudności. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki wystąpiły u 15% pacjentów. Nie odnotowano żadnego przypadku zakończenia leczenia z powodu braku odpowiedzi.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectynib) w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności (CUA) i analizę kosztów konsekwencji.

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Vitrakvi porównano z komparatorem globalnym, w skład którego włączono technologie medyczne, które zdaniem wnioskodawcy stanowią obecną praktykę kliniczną.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Biorąc pod uwagę wnioskowany sposób finansowania leku (tj. program lekowy) brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są zbliżone. W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 80-letni horyzont czasowy odpowiadający horyzontowi dożywotniemu.

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

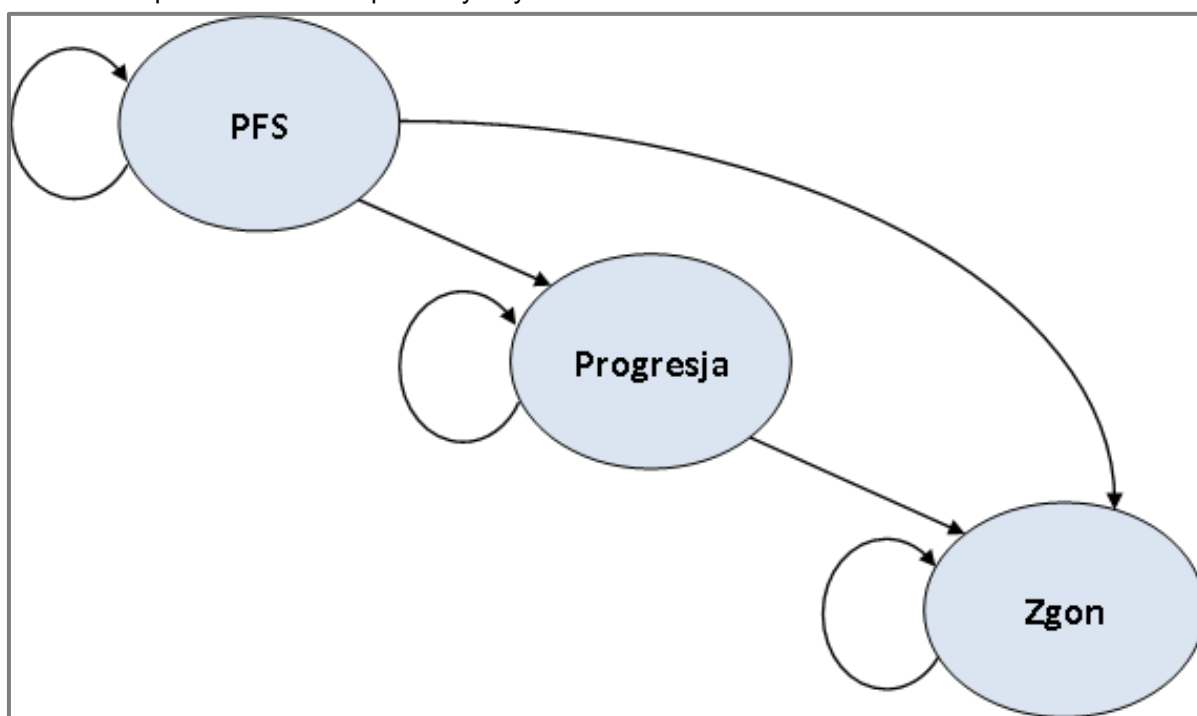
Model

W AE wykorzystano model wykonany w programie Microsoft Excel, który jest zaadaptowaną do warunków polskich, wersją globalnego modelu wnioskodawcy. Model otrzymany od wnioskodawcy jest kohortowym modelem podzielonego przeżycia.

W modelu uwzględniono trzy wzajemnie wykluczające się stany:

- brak progresji choroby (PFS),
- progresja choroby (PROG),
- zgon.

Schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 1 Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej (źródło: AE wnioskodawcy)

Stanem początkowym modelu jest stan „brak progresji choroby” (PFS). Ze stanu PFS pacjent może przejść do stanu progresja choroby (PROG) lub do śmierci (ZGON). Ze stanu PROG, który jest stanem przejściowym, chory może przejść do stanu ZGON. Zgon stanowi stan końcowy i jest stanem pochłaniającym.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień.

Do modelowania w ramieniu Vitrakvi wykorzystano dane z badania LOXO-TRK (badanie LOXO-TRK-14001, NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) oraz SCOUT (LOXO-TRK-15003).

Liczba chorych w każdym z analizowanych stanów zdrowia została wyznaczona na podstawie krzywych PFS i OS dla interwencji oraz komparatora.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

- Skuteczność interwencji

Wnioskodawca przyjął w modelu skuteczność terapii na podstawie poniższych badań: LOXO-TRK (badanie LOXO-TRK-14001, badanie NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) oraz SCOUT (LOXO-TRK-15003) w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS). Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w rozdziale 4.2.

- Skuteczność komparatora

- Analiza bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa leku Vitrakvi pozyskano z badań: LOXO-TRK (badanie LOXO-TRK-14001, badanie NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) oraz z badania SCOUT (LOXO-TRK-15003) i

W ramieniu komparatora wykorzystano dane z publikacji:

W analizie uwzględniono wyniki w zakresie poniższych zdarzeń niepożądanych: niewydolność wątroby, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, anemia, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, biegunka, duszność, zmęczenie, gorączka neutropeniczna, nadciśnienie, hipokalcemii, zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej, podwyższona bilirubina, zakażenie, leukopenia, zmniejszona liczba limfocytów/limfopenia, nudności, neutropenia, zatorowość płucna, alergia skórna, trombocytopenia, wymioty i utrata masy ciała.

Prawdopodobieństwo przejść między stanami

W wariancie podstawowym AE do modelowania krzywych parametrycznych w ramieniu interwencji wnioskowanej wykorzystano dane pochodzące z krzywych Kaplana-Meiera(K-M) z datą odcięcia: lipiec 2019.

Wpływ przyjęcia pozostałych rozkładów na wyniki analizy testowano w ramach analizy scenariuszy.

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie „progresji” równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo zgonu chorego w tym stanie.

Prawdopodobieństwo przejścia do stanu ZGON zostało określone jako różnica pomiędzy jednością a czasem przeżycia całkowitego (OS).

Charakterystyka populacji

W modelu wyznaczono charakterystykę wyjściową pacjentów tj. [redacted]. W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów przyjętych w modelu.

Tabela 38 Dane wejściowe do modelu charakteryzujące populację

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
+	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* w ramieniu interwencji

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono i oceniano następujące różniące kategorie kosztowe:

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia paliatywnego;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszt leczenia wspomagającego uznano za nieróżniące.

Koszt interwencji

W analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę leku przyjmowaną w ramach badania klinicznego [redacted], w którym uwzględniono względną intensywność dawki dla dzieci i dorosłych. [redacted]

[redacted] zaprezentowano w tabeli poniżej.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty komparatora

Szczegóły kosztów komparatorów za 1 mg znajdują się w rozdz. 8.1.2 AE wnioskodawcy.

Dobowy koszt leków uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu komparatora przedstawia poniższa tabela.

Tabela 40 Dobowy koszt leków uwzględnionych w analizie podstawowej wnioskodawcy w ramieniu komparatora

Koszty przepisania i podania leków

Dla leków podawanych dożylnie w ramach chemioterapii wnioskodawca przyjął wycenę zgodną ze świadczeniem Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią na podstawie Zarządzenia nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 stycznia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, natomiast dla leków podawanych w ramach programów lekowych zgodną ze świadczeniem Hospitalizacja w trybie jednodniowym związaną z wykonaniem programu.

Wnioskodawca przyjął, iż podanie leków w formie doustnej nie generuje kosztów.

Tabela 41 Koszt podania leków

Postać leku	Kod świadczenia	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt świadczenia
Leki stosowane w ramach chemioterapii			
Dożylna	5.08.05.0000172	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	167,11

Postać leku	Kod świadczenia	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt świadczenia
Leki stosowane w ramach programów lekowych			
Dożylna	5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72

Dane wejściowe do modelu ekonomicznego stanowią koszty stosowania leków (z uwzględnieniem ich dawkowania) wraz z kosztem podania w przeliczeniu na cykl leczenia (7 dni). Zestawienie kosztów leków wraz z kosztem ich podania zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 42 Koszty leków wraz z kosztem ich podania w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej

Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W ramach wyceny kosztów diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności wyodrębniono dwie grupy chorych: chorych, którzy znajdują się w stanie PFS oraz chorych w stanie progresji. Przyjęto, iż pacjenci w stanie PFS znajdują się w programach lekowych lub otrzymują chemioterapie. Pacjentom w tym stanie przypisano koszt ryczałtu diagnostyki odpowiednich programów lekowych lub koszt oceny skuteczności chemioterapii.

Roczne koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia dla pacjentów w stanie PFS zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 43 Roczne koszty programów lekowych oraz koszt oceny skuteczności chemioterapii w grupie chorych w stanie PFS

Kod świadczenia	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena [PLN]
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927,00
5.08.08.0000114	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego	3 579,50
5.08.08.0000013	Diagnostyka w programie leczenia mięsaków tkanek miękkich (trabectedyna)	3 665,60
5.08.08.0000066	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem	1 337,00
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące)	270,40
brak	Roczny koszt oceny skuteczności chemioterapii*	1 622,40

* przyjęto średnio raz na dwa miesiące

Poniżej przedstawiono koszty ww. świadczeń przypisanych do poszczególnych wskazań w przeliczeniu na cykl modelu (7 dni).

Tabela 44 Koszty uwzględnione w grupie chorych w stanie PFS (źródło: AE wnioskodawcy)

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Chorym w stanie progresji przypisano koszty związane ze stanem choroby z podziałem na wskazania w ramieniu komparatora. Uwzględniono koszty wizyt/porad, testów diagnostycznych i opieki paliatywnej. Wyniki oszacowań kosztów świadczeń uwzględnionych w grupie chorych w stanie progresji przedstawiono poniżej. Szczegółowe oszacowania znajdują się w modelu elektronicznym wnioskodawcy.

Tabela 45 Koszty świadczeń uwzględnione w grupie chorych w stanie progresji

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty leczenia paliatywnego

Koszt leczenia paliatywnego przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Wnioskodawca na podstawie publikacji Ciąłkowska-Rysz 2018 przyjął, iż średni czas hospitalizacji chorego w opiece paliatywnej wynosi 13 dni, a na podstawie założeń własnych przyjął, że 50% chorych przebywa w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie podstawowej wnioskodawca uwzględnił zdarzenia niepożądane, których częstość występowania wynosi bądź przekracza 5% (dla komparatora przyjęto wartość ważoną odsetkiem chorych z badania dla LAR). W poniższej tabeli zaprezentowano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji oraz komparatora oraz koszt ich leczenia. Szczegóły oszacowań kosztowych oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych w zależności od lokalizacji guza znajdują się w rozdz. 8.5 AE wnioskodawcy.

Tabela 46 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz koszt ich leczenia

			Koszt leczenia – perspektywa NFZ [PLN]**
			5 787,00
			44,00
			5 355,02
			44,00
			1,26
			9,25
			0,00
			1 559,00
			1 653,00
			44,00
			44,00
			13,86
			752,82
			983,40
			0,00
			983,40
			983,40
			4 724,00
			0,00

			Koszt leczenia – perspektywa NFZ [PLN]**
			3 679,00
			29,97
			29,44

*dla danego zdarzenia niepożądanego w ramieniu komparatora częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczy ważonego odsetka z wszystkich lokalizacji guza łącznie

** Szczegóły dotyczące źródła przyjętych kosztów znajdują się w rozdziale 8.5 AE wnioskodawcy

Użyteczność

Użyteczności stanów zdrowia dla wnioskowanego leku Vitrakvi uwzględnionych w modelu AE wnioskodawcy określono na podstawie badań: LOXO-TRK (badanie NAVIGATE dla populacji dorosłych (LOXO-TRK-15002, gdzie użyteczność chorych oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D) oraz badanie SCOUT dla populacji dzieci (LOXO-TRK-15003) gdzie użyteczność chorych oceniano za pomocą kwestionariusza PedsQL (PedsQL Infant Scales (PedsQL IS) dla niemowląt w wieku 1-24 miesięcy oraz PedsQL Generic Core Scales (PedsQL GCS) dla dzieci powyżej 2 lat) oraz kwestionariusza FACES dla chorych od trzeciego roku życia. Wnioskodawca w celu uzyskania użyteczności stanów zdrowia dla populacji pediatrycznej, wyrażonych w skali EQ-5D wykorzystał algorytm mapujący z publikacji Khan 2014.

Dla stanu zgon przyjęto użyteczność na poziomie 0.

Tabela 47 Wartości użyteczności stanów zdrowia dla ramienia interwencji przyjętych w modelu wnioskodawcy

Dla komparatora użyteczność stanów zdrowia określono z wykorzystaniem danych dotyczących użyteczności z publikacji wtórnych, z uwagi na nieodnalezienie badań dla obranych komparatorów, w których dokonano oceny jakości życia chorych z fuzją genu NTRK. Wartości użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia w ramieniu komparatora, wraz ze źródłem danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48 Wartości użyteczności w ramieniu komparatora w poszczególnych stanach zdrowia w zależności od umiejscowienia guza

Obniżenie użyteczności stanów zdrowia w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Wnioskodawca założył, iż wystąpienie zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4. związane będzie z obniżeniem użyteczności. Wartości obniżek stanów użyteczności wnioskodawca oszacował na podstawie publikacji: Nafees 2008, Doyle 2008, ICER 2017 oraz Beusterien 2010.

Na podstawie publikacji Nafees 2008 przyjęto obniżki użyteczności dla: anemii, biegunki, zmęczenia, leukopenii, nudności, neutropenii, gorączki neutropenicznej, trombocytopenii i wymiotów. Na podstawie publikacji Doyle 2008 przyjęto obniżki użyteczności dla duszności. Na podstawie publikacji ICER 2017 oszacowano obniżki użytecznością związane z nadciśnieniem i podwyższoną bilirubiną. Na podstawie publikacji Beusterien 2010 oszacowano obniżki użyteczności związane z zakażeniem.

Przyjęto, iż obniżenie użyteczności dotyczy pełnej kohorty chorych w pierwszym cyklu dla każdego ze wskazań (zgodnie z częstościami występowania konkretnych działań niepożądanych). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49 Obniżki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia

[Redacted text]

[Redacted text]

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Biorąc pod uwagę wnioskowany sposób finansowania leku (tj. program lekowy) brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są zbliżone. W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 50. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Vitrakvi, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Tabela 51 Cena progowa leku Vitrakvi

Wnioskodawca przedstawił również oszacowania zgodne z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, niemniej ze względu na fakt, iż w chwili obecnej we wnioskowanym wskazaniu nie jest refundowana żadna technologia lekowa, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości poprzez przeprowadzenie analizy wartości skrajnych dla parametrów niepewnych. Przeprowadzono również analizę scenariuszy, w ramach której przyjęto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów.

Analiza scenariuszy

Wyniki pozostałych wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 11.1 AE wnioskodawcy.

¹ 155 514 zł/QALY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli. Pochyloną czcionką oznaczono warianty, które zmieniają wnioskowanie z analizy w zakresie opłacalności.

Tabela 52 Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego (NFZ): analiza wrażliwości wnioskodawcy

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

^ dla progu opłacalności aktualnego na dzień złożenia wniosku – 155 514 PLN
 * ceny progowe przedstawiono jedynie dla prezentacji Vitrakvi 20 mg/ml roztwór doustny

Analiza wartości skrajnych

W ramach analizy scenariuszy przetestowano 40 parametrów. [Redacted]
 [Redacted] przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 53 Wyniki analizy wrażliwości dla wartości skrajnych

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

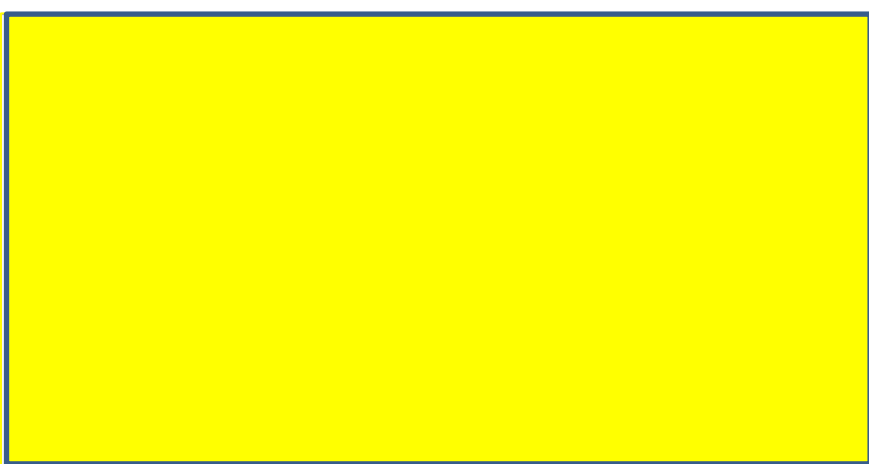
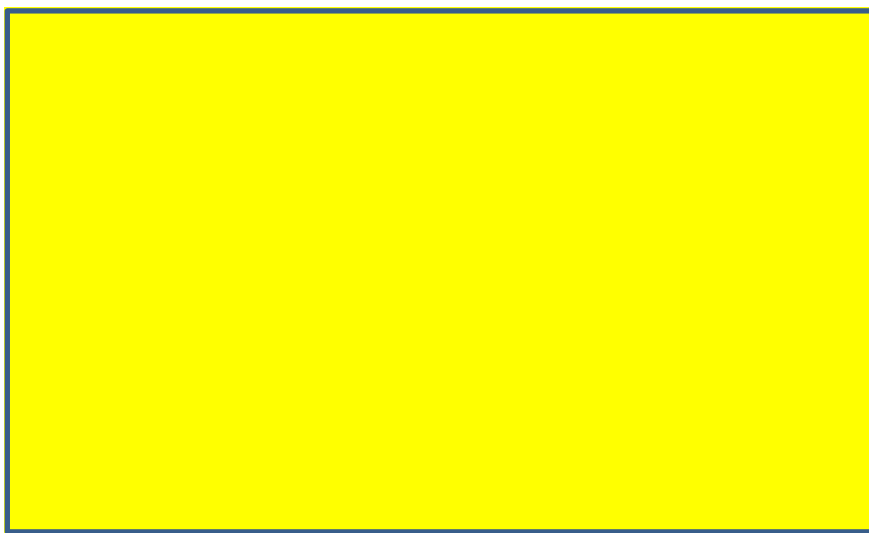
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykonano 1000 iteracji.

Wyniki analizy wskazują, iż prawdopodobieństwo, że lek Vitrakvi (larotrectynib) stosowany w terapii guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin przy ustawowej wysokości progu opłacalności (155 514 PLN/QALY) w porównaniu z komparatorem [REDACTED]

Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 54. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	<p>[redacted]</p> <p>Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, tj.: [redacted]</p> <p>[redacted] a jako technologię opcjonalną dla produktu Vitrakvi należałoby przyjąć najlepsze leczenie wspomagające (BSC).</p> <p>[redacted]</p> <p>Powyższy problem omówiono szczegółowo w rozdziale 3.5 niniejszej analizy.</p>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	<p>Jako technikę analityczną wybrano analizę użyteczności kosztów. Argumentując wybór techniki analitycznej wnioskodawca wskazuje, iż za wybraniem techniki użyteczności kosztów stoją wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY).</p> <p>Zaznaczyć należy, iż w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań, w których porównywano wnioskowaną technologię z obranymi komparatorami, nie istniała również możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego między interwencją, a komparatorami. W związku z powyższym jako preferowaną metodę przeprowadzenia analizy ekonomicznej należy uznać analizę konsekwencji kosztów.</p>
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	[redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W ramach analizy podstawowej wnioskodawca przyjął 80-letni horyzont czasowy, odpowiadający dożywotniemu. [redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	W odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził przegląd publikacji dotyczących jakości życia chorych z fuzją NTRK jedynie w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Wartości użyteczności w ramieniu interwencji pochodzą z badania LOXO-TRK. [redacted] Wartości użyteczności stanów uwzględnionych w modelu w ramieniu komparatora pochodzą z publikacji wtórnych pozyskanych w sposób niesystematyczny. Ponadto wnioskodawca nie podał uzasadnienia wykorzystania danych z powyższych publikacji.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę wartości skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

- Larotrectynib jest technologią medyczną stosowaną w leczeniu onkologicznym, która została zarejestrowana w leczeniu guzów litych z obecnością fuzji genów NTRK niezależnie od umiejscowienia guza. [redacted]

Komentarz Agencji:

[redacted]

- *W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.*

Komentarz Agencji:

Analicyści Agencji zgadzają się z ograniczeniem wskazanym przez wnioskodawcę odnośnie niepewności przyjęcia dożywotniego horyzontu czasowego.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Pomijając kwestię zasadności wyboru komparatora, według analityków Agencji zastosowanie jako techniki analitycznej analizy użyteczności kosztów nie jest uzasadnione. Brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Vitrakvi względem obranych komparatorów. Dodatkowo brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między wnioskowaną technologią a komparatorami, ani porównania w postaci zestawienia danych (szczegółowy komentarz w tym zakresie zaprezentowano w rozdziale 4.1.4). Stąd jako prawidłowe podejście analityczne w analizie ekonomicznej dla porównania leku Vitrakvi z poszczególnymi komparatorami należy uznać analizę kosztów-konsekwencji.
- Wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto wnioskowanych prezentacji produktu Vitrakvi, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas stosowanej tj. komparatora globalnego (art. 13. ust. 3. i 4. Ustawy o refundacji). Należy zwrócić uwagę Niemniej
ze względu na fakt, iż w chwili obecnej we wnioskowanym wskazaniu nie jest refundowana żadna technologia lekowa, w opinii analityków Agencji okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 14 analizy ekonomicznej wnioskodawcy):

- *Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, powierzchnia ciała) dla chorych na podstawie badania LOXO-TRK związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. W przypadku masy ciała chorych, w ramach niniejszej analizy uwzględniono dane specyficzne dla populacji generalnej w Polsce. W oparciu o raport Waga i nadwaga Polaków uwzględniono średnią masę ciała dla chorych na poziomie 72,5 kg.*
- *Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach Wnioskowanego programu lekowego nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramieniu wnioskowanej technologii jest równy kosztowi monitorowania i oceny skuteczności w Programie lekowym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.*

Komentarz Agencji:

W analizowanym problemie zdrowotnym na szczególną uwagę zasługuje fakt braku prowadzenia dotychczas badań genetycznych na obecność fuzji NTRK. Wprawdzie rozpatrując jedynie model dotyczący pacjentów włączonych do programu, koszt diagnostyki ponoszony jest jedynie w przypadku pacjentów włączonych do modelu. Jednakże biorąc pod uwagę szeroki wachlarz rozpoznań, w których mogłaby być stosowana wnioskowana technologia, liczba koniecznych do wykonania testów diagnostycznych będzie wielokrotnie wyższa od liczby pacjentów włączanych ostatecznie do programu lekowego. Powyższe będzie wiązało się z powstaniem dodatkowych kosztów po stronie płatnika, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Szczegółową uwagę w powyższym zakresie przedstawiono w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.

- *W ramach wyceny kosztu monitorowania leczenia wyodrębniono dwie grupy: chorych znajdujących się w stanie przeżycia wolnego od progresji oraz chorych, u których następuje progresja choroby. W stanie PFS chorzy są w programach lekowych lub otrzymują chemioterapie, w związku z tym w modelu przypisano tym chorym koszt ryczałtu diagnostyki (odpowiednich programów lekowych) lub koszt oceny skuteczności chemioterapii.*
- *Dla wszystkich lokalizacji guza przyjęto ten sam koszt opieki paliatywnej. Na podstawie raportu Ciałkowska-Rysz 2018 ustalono, iż średni czas hospitalizacji chorego w opiece paliatywnej wynosi 13 dni. Przyjęto, że 50% chorych przebywa w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej.*

Komentarz Agencji:

Założenie dotyczące odsetka chorych przebywających w hospicjum stacjonarnym i oddziale medycyny paliatywnej jest założeniem arbitralnym i nie przedstawiono uzasadnienia powyższego założenia.

- *W analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane, których częstość występowania wynosi bądź przekracza 5%, w przypadku komparatora dla danego zdarzenia niepożądanego częstość ta dotyczy ważonego (odsetkiem chorych z poszczególnymi wskazaniami w badaniu klinicznym dla LAR) odsetka z wszystkich lokalizacji guza łącznie.*
- *Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na zestawieniu wyników badań. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe (Analiza kliniczna).*

Komentarz Agencji:

Zestawienie wyników włączonych do analizy badań cechują ograniczenia, które szczegółowo omówiono w rozdziale 4.1.4 niniejszej AWA.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną wnioskodawca przeprowadził poprzez testowanie zerowych i skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca ocenił dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych Kaplana - Meiera.

Walidacja zewnętrzna

Ze względu na brak długoterminowych badań dla interwencji odstąpiono od wykonywania walidacji zewnętrznej.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 analizę ekonomiczną NICE 2020.

Analizy ekonomiczne wnioskodawcy oceniane przez NICE uwzględniały 3-stanowy model typu Partitioned-survival (stany: brak progresji, progresja i zgon). Analizę przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym. Rozbieżności w wynikach analizy ekonomicznej przygotowanej na potrzeby niniejszej AWA oraz odnalezionej analizy NICE 2020 obejmują wybór komparatora, który wybrano w oparciu o polską praktykę kliniczną, oraz różnice w punkcie odcięcia danych w ramieniu larotrectynibu. Podobieństwa dotyczyły z kolei źródeł danych wykorzystanych do oszacowania użyteczności, kategorii kosztowych przyjętych w analizie kosztowej oraz modelowania w dożywnym horyzoncie czasowym.

W dokumencie NICE 2020 wskazano, iż należałoby zastosować inny model w celu dokonania oceny efektywności terapii larotrectynibem. 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. Zaznaczono również, że do zastosowania innego modelu skonstruowanego w celu dokonania oceny efektywności terapii larotrectynibem potrzeba dodatkowych danych na temat pozycjonowania larotrectynibu w praktyce klinicznej. Liczbę zyskanych po progresji choroby lat u pacjentów leczonych larotrectynibem, która przewyższyła zarówno liczbę zyskanych lat wolnych od progresji, jak i przeżycie całkowite wśród chorych z ramienia komparatora uznano za mało prawdopodobne.

W analizie podstawowej NICE 2020 współczynnik ICUR wyniósł 16 155² £/QALY (87 875,12 PLN/QALY), natomiast po wprowadzeniu zmian zgodnie z uwagami komisji ERG wynik ICUR wyniósł 30 888 £/QALY (168 015,27 PLN/QALY).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Gena progowa

W związku z komunikatem Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od dnia 1 listopada 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, istniała konieczność oszacowania ceny progowej, uwzględniającej powyższą aktualizację, tj.: wysokość progu wynoszącą 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono te wyniki analizy wrażliwości wyników, które miały największy wpływ na wyniki analizy.

² Kurs funta brytyjskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 25.10.2021 r., 1 GBP = 5,4395 PLN.

Tabela 55 Wyniki analizy wrażliwości zaktualizowane względem nowej wysokości progu

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki zaktualizowanej wobec nowego progu opłacalności analizy wskazują, iż prawdopodobieństwo, że lek Vitrakvi (larotrectynib) stosowany w terapii guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin przy aktualnej ustawowej wysokości progu opłacalności (166 758 PLN/QALY) jest kosztowo-użyteczny w porównaniu z komparatorem [REDACTED].

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectynib) w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK).

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności-kosztów (CUA) dla porównania wnioskowanego leku z komparatorem globalnym, w skład którego wchodzi technologie medyczne, które zdaniem wnioskodawcy stanowią obecną praktykę kliniczną, która zostanie zastąpiona przez wnioskowaną terapię.

Przede wszystkim należy zaznaczyć, iż analitycy Agencji mają wątpliwości co do zasadności wyboru komparatora w analizie wnioskodawcy.

Wiarygodność wyników analizy użyteczności kosztów została uznana przez analityków Agencji za ograniczoną, jednocześnie wykorzystanie jako techniki analitycznej analizy użyteczności kosztów wydaje się nieuzasadnione. W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań, w których porównywano wnioskowaną technologię z obranymi komparatorami. [REDACTED]

[REDACTED]. Tym samym jako prawidłowe podejście analityczne w analizie ekonomicznej uznano analizę kosztów-konsekwencji.

Zdaniem analityków Agencji model ekonomiczny wnioskodawcy cechuje się licznymi ograniczeniami. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu Vitrakvi u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej 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, w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy wspólnej (tj. perspektywa płatnika publicznego i perspektywa pacjenta). Perspektywa wspólna jest zbliżona do perspektywy płatnika, gdyż w przypadku zakładanego sposobu finansowania produktu Vitrakvi nie dochodzi do współfinansowania leczenia przez pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (tj. od stycznia 2022 r. do końca grudnia 2023 r.).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym przyjęto brak refundacji produktu Vitrakvi w omawianym wskazaniu, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem Vitrakvi będzie finansowana ze środków publicznych w ramach nowego programu lekowego.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet (AWB) składa się z wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) oraz wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego). Warianty skrajne skonstruowano przyjmując minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej.

Grupa limitowa

Założono, iż w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji dla produktu Vitrakvi zostanie utworzona nowa grupa limitowa. Na podstawie art. 15 Ustawy o refundacji leku Vitrakvi nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych, nie spełnia on bowiem kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych

samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego produktu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzież z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*, NTRK) są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku, których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz nie mają zadowalających opcji leczenia.





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

Ponadto przyjęto założenie, że nie wszyscy pacjenci będą rozpoczynali terapię jednocześnie. Kwalifikacja będzie przebiegać stopniowo w ciągu całego roku. Założono, że równy odsetek pacjentów wnoszący 8,33% (1/12) będzie rozpoczynał leczenie w miesięcznych odstępach czasu.

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia paliatywnego.

Oszacowania analizy wpływu na budżet wnioskodawcy oparte są na założeniach i modelowaniu analizy ekonomicznej w 2-letnim horyzoncie czasowym. Dane kosztowe przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale 5.1.2.

W analizie wnioskodawca zakłada, że nie wszyscy pacjenci włączeni do programu rozpoczną terapię jednocześnie, a kwalifikacja do leczenia przebiegać będzie płynnie w ciągu całego roku. Założono, że równy odsetek, stanowiący 1/12 rocznej populacji docelowej chorych (8,33%), będzie rozpoczynał leczenie w miesięcznych interwałach. Koszt leczenia pacjenta, który rozpocznie terapię w styczniu odpowiadać będzie 2 latom leczenia w modelu ekonomicznym (w 1. roku koszt pierwszych 12 miesięcy, w 2. roku koszt od 13 do 24 miesiąca terapii w modelu), natomiast koszt leczenia pacjenta, który rozpocznie leczenie w 4. miesiącu roku odpowiadać będzie w 1. roku analizy 8 miesiącom terapii, a w 2. roku będzie to koszt od 8 do 20 miesiąca modelu.

Dawkowanie

Parametry populacyjne

Parametry populacyjne wykorzystane w modelu (masa ciała, powierzchnia ciała, wiek pacjentów, odsetek kobiet) zostały zaprezentowane przez analityków Agencji w rozdziale 5.1.2 analizy ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną w związku z czym analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników analizy wpływu na budżet jedynie z perspektywy NFZ.

Prognozowana łączna liczba chorych rozpoczynających terapię lekiem Vitrakvi w wariantie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted]

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 60 Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantie podstawowym w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy		
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne		

*oszacowania analityków Agencji w oparciu o dane z modelu wnioskodawcy, pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 61 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założenia dotyczące liczebności wnioskowanej populacji pacjentów zdaniem analityków Agencji charakteryzują się wieloma ograniczeniami. Wątpliwości dotyczące założeń Wnioskodawcy zostały przedstawione przez analityków Agencji w rozdziale 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wątpliwości analityków Agencji odnośnie zmian w rynku przedstawionych przez wnioskodawcę zostały szerzej omówione w rozdziale 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Stanowi to ograniczenie analizy opisane szczegółowo w rozdziale 3.5 i 6.3.1.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd	Produkt Vitrakvi nie podlegał dotychczas refundacji. Lek mógł być sprowadzany dotychczas w ramach importu docelowego i RDTL, jednakże wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących liczby opakowań produktów dostarczonych pacjentom w ramach powyższych form dostępu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Deklaracja wielkości dostaw i przyszłej sprzedaży wnioskowanego produktu we wniosku pokrywa zapotrzebowanie, które oszacowano w ramach AWB.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 AWA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono analizę scenariuszy skrajnych i przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu zdaniem wnioskodawcy wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- W analizie wnioskodawca uwzględnił fakt, iż nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie. Przyjęto założenie, że kwalifikacja do leczenia odbywa się w ciągu całego roku i co miesiąc równy odsetek chorych (1/12 rocznej populacji) będzie rozpoczynał terapię.

Komentarz analityków Agencji:

Założenie o jednostajnym włączaniu pacjentów do programu zdaniem analityków Agencji jest nie w pełni uzasadnione. Przyjęcie, że po wprowadzeniu refundacji wnioskowanej technologii co miesiąc 1/12 pacjentów będzie rozpoczynała terapię larotrectynibem jest założeniem bardzo teoretycznym, arbitralnym, bez uzasadnienia ze strony wnioskodawcy. Ze względu na fakt, iż do proponowanego programu lekowego będą włączani pacjenci, dla których nie ma alternatywnych opcji leczenia (niezaspokojona potrzeba zdrowotna), a jednocześnie część z wnioskowanych wskazań w momencie lokalnego zaawansowania lub rozsiewu charakteryzuje się bardzo niekorzystnym rokowaniem to bardziej prawdopodobny wydaje się scenariusz, w którym kwalifikacja do programu będzie następowała szybciej i większa liczba osób zostanie do niego włączona już w pierwszym roku terapii. Wydaje się, że czynnikiem w większym stopniu wpływającym na ograniczenie dostępu do programu mogą być trudności z wykonaniem badania na obecności fuzji genu NTRK.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo odnośnie wymagań minimalnych jakie musi spełniać analiza wyjaśnia, że:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Założenia dotyczące kosztów w analizie oparto na wynikach modelu kosztów-użyteczności AE, którego wykorzystanie, biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej jest nieuzasadnione. 5.3.1 AE.
- Ze względu na oparcie analizy wpływu na budżet na modelowaniu przeprowadzonym w analizie ekonomicznej, ograniczenia analizy ekonomicznej i analizy skuteczności stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości przedstawiając wariant minimalny i maksymalny analizy oraz testując parametry, które zdaniem wnioskodawcy w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na otrzymane wyniki:

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowy opis parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach zaprezentowano w tabeli poniżej.

Opisane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego dla wariantu prawdopodobnego

Parametr	Parametr z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru		Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ [mln PLN]	
				I rok	II rok
Jednokierunkowa analiza wrażliwości					

, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analizę charakteryzują liczne ograniczenia, jednak ze względu na brak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie populacji nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectinib) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Virakvin. [REDACTED]

Należy wskazać, że przedstawione w analizie racjonalizacyjnej rozwiązania są mało prawdopodobne.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Jan Styczyński, dr. n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż oraz prof. Paweł Krawczyk nie zgłosili uwag do proponowanego programu lekowego.

Poniżej przedstawiono uwagi przekazane przez 2 ekspertów klinicznych: prof. nadzw. dr hab. Tomasza Kubiatońskiego – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej i lek. med. Emila Wojdę – Kierownika Pracowni Badań Wysiłkowych Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w podziale na poszczególne elementy.

Tabela 63. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego

Część programu	Prof. nadzw. dr hab. Tomasz Kubiatoński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Lek. med. Emil Wojda Kierownik Pracowni Badań Wysiłkowych Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
Kryteria kwalifikacji	[REDACTED]	[REDACTED]
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	[REDACTED]	[REDACTED]
Kryteria zakończenia udziału w programie	[REDACTED]	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]	[REDACTED]
Dawkowanie leku w programie	[REDACTED]	[REDACTED]
Badania przy kwalifikowaniu do leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie programu	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodność z ChPL

W porównaniu zapisów programu lekowego z ChPL Vitrakvi nie zidentyfikowano niezgodności.

Uwagi analityków Agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Vitrakvi we wskazaniu: leczenie pacjentów z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 5.10.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Vitrakvi. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje 5 organizacji: 3 pozytywne warunkowo (CADTH 2021 (ponowna ocena), Zorginstituut Nederland 2021, NICE 2020), 1 pozytywną G-BA 2020 (wskazano, iż lek jest rekomendowany, jednocześnie wymieniając liczne ograniczenia wnioskowania) oraz 1 pozytywną warunkową jedynie dla części wnioskowanych wskazań (HAS 2020).

Pozytywna warunkowa opinia CADTH z 2021 r. zastąpiła negatywną opinię z 2019 r., w której jako uzasadnienie wskazano m.in.: niepewność w zakresie korzyści terapeutycznych w porównaniu z dostępnymi opcjami terapeutycznymi lub najlepszym stosowanym leczeniem wspomagającym (BSC), brak dowodów świadczących o efekcie klinicznym obejmującym całą wnioskowaną populację i niemożność interpretacji wyników dla konkretnych typów nowotworów, brak możliwości oszacowania kosztów 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.

Warunki refundacyjne wymienione przez CADTH 2021 obejmują między innymi dobry stan sprawności chorych oraz wykorzystanie wszystkich dostępnych standardowych terapii stosowanych w leczeniu guzów w danej lokalizacji. W aktualnej rekomendacji wskazano na istotną niepewność w ocenie wielkości obserwowanej odpowiedzi na leczenie i długotrwałej skuteczności terapii, podkreślono jednak rzadki charakter rozpatrywanych wskazań. pERC ocenił dostępne dowody z perspektywy tumoragnostycznej, dochodząc do wniosku, iż korzyści wykazane w niektórych typach nowotworów przeważają nad brakiem korzyści lub brakiem rozstrzygających dowodów na istnieniu korzyści w innych typach nowotworów. Jednocześnie komitet ocenił, iż larotrekty nib przy obowiązyującym progu opłacalności nie jest efektywny kosztowo, a w przypadku gdy płatnik publiczny będzie ponosił koszty identyfikacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia, larotrekty nib nie będzie efektywny kosztowo bez względu na jego cenę.

Zorginstituut Nederland 2021 uznał larotrekty nib za potencjalnego kandydata do warunkowej refundacji przez okres 3,5 roku. Warunkiem refundacji jest: zawarcie umowy o gromadzeniu dodatkowych danych klinicznych. Po opracowaniu ram oceny leków stosowanych w ramach terapii tumoragnostycznych, Zorginstituut przeprowadzi ocenę pakietu opieki zdrowotnej na podstawie zebranych do tego momentu danych (w tym danych międzynarodowych).

W rekomendacji NICE 2020 warunkiem refundacji, podobnie jak w wytycznych CADTH 2021, jest brak zadawalających opcji terapeutycznych. W uzasadnieniu wskazano na brak dowodów na skuteczność larotrekty nibu we wszystkich rodzajach guzów wykazujących fuzję genu NTRK oraz na niepewność oszacowań efektywności kosztowej.

Pozytywna warunkowa rekomendacja Zorginstituut Nederland 2021 została wydana na okres 3,5 roku, podczas których zbierane będą dodatkowe dane kliniczne. W uzasadnieniu rekomendacji wskazano na niepewność dotyczącą danych klinicznych i oszacowań liczebności populacji.

W rekomendacji G-BA 2020 wskazano, iż larotrekty nib może być odpowiednią opcją leczenia w niektórych przypadkach, jednak nie wykazano dodatkowej korzyści względem komparatora – BSC. Wskazano, iż oddzielne rozpatrywanie wyników w podziale na jednostki nowotworowe jest zasadne. Podobnie jak w rekomendacji CADTH 2021 i Zorginstituut Nederland 2021 zwrócono uwagę na niepewność oszacowań populacyjnych.

Rekomendacja francuskiej organizacji HAS z 2020 r. była pozytywna warunkowo jedynie w zakresie leczenia dzieci z nawrotowym i opornym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niemowlęcym włóknakiomięsakiem lub innym mięsakiem tkanek miękkich z fuzją genu NTRK. W dokumencie wskazano m.in. na niską wiarygodność danych oraz na mało prawdopodobny wpływ Vitrakvi stosowanego we wskazanej powyżej populacji na zdrowie publiczne. Komitet uznał, że korzyść kliniczna produktu Vitrakvi jest niewystarczająca u osób dorosłych ze wskazaniem rejestracyjnym, aby uzasadnić jego finansowanie ze środków publicznych.

Dodatkowo na stronie walijskiej organizacja AWMSG zidentyfikowano komunikat z dnia 1.08.2019 r., w którym wskazano, iż nie podjęto się oceny produktu Vitrakvi ze względu na przeprowadzenie oceny przez NICE. Natomiast na stronie irlandzkiej organizacji NCPE odnaleziono informację, iż analizowany lek podlega obecnie ocenie.

Szczegółowy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Rekomendacje refundacyjne dla terapii lekiem Vitrakvi w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2021 – ponowna ocena	Leczenie dorosłych oraz dzieci z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo</p> <p>CADTH zarekomendował refundację larotrekty nibu w leczeniu dorosłych oraz dzieci z lokalnie zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin i nie wykazują mutacji, które wpływałyby na powstanie oporności na leczenie lub, w przypadku których operacja mogłaby być przyczyną poważnych problemów zdrowotnych i brak jest innych satysfakcjonujących opcji leczenia pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci powinni <ul style="list-style-type: none"> ○ charakteryzować się obecnością mutacji NTRK bez znanych, nabytych mutacji powodujących oporność na leczenie ○ mieć stwierdzoną obecność przerzutowego lub lokalnie zaawansowanego, nieresekcyjnego guza litego ○ mieć dobry stan sprawności zdefiniowany jako: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG PS od 0 do 2 – dorośli ▪ ECOG PS od 0 do 3 – dzieci • Wszystkie dostępne standardowe terapie stosowane w leczeniu guza w danej lokalizacji zostały wcześniej wykorzystane, a opcje leczenia wyczerpane, natomiast przeprowadzenie operacji i/lub radioterapii wiązałoby się z poważnymi chorobami • Leczenie larotrekty nibem nie powinno być rozpoczynane u pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> ○ objawowymi przerzutami do mózgu ○ niestabilną chorobą sercowo-naczyniową ○ brakiem możliwości przerwania terapii inhibitorami lub aktywatorami CYP3A4 przed rozpoczęciem terapii larotrekty nibem <p><u>Uzasadnienie:</u> Łączona analiza danych z 3 otwartych, jednoramiennych badań (N=164) przeprowadzonych w grupie dzieci i dorosłych z zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi wykazała, iż pacjenci z guzami litymi nie obejmującymi ośrodkowego układu nerwowego z fuzją NTRK leczeni larotrekty nibem uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie na poziomie 73%. (...) Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,84 mies. (zakres: 0,92; 14,55), a odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w czasie wynoszącym 2 mies. lub krócej wyniósł 81%. Komitet ekspertów (pERC, ang. Pcord Expert Review Committee) zauważył istnienie znacznej heterogeniczności w aktywności przeciwnowotworowej larotrekty nibu w zależności od lokalizacji i istotną niepewność w ocenie wielkości obserwowanej odpowiedzi na leczenie i długotrwałej skuteczności larotrekty nibu w zakresie przeżycia i jakości życia.</p> <p>Niemniej Komitet zauważył, iż nowotwory z fuzją genów NTRK stanowią wskazanie rzadkie, co wpływa na trudności w uzyskaniu odpowiednich danych; odpowiednio mała liczba pacjentów włączona do analizowanych badań wpływa na niepewność dostępnych dowodów wykorzystanych do oceny skuteczności larotrekty nibu. pERC zauważył, iż pacjenci, dla których wskazane jest stosowanie larotrekty nibu charakteryzują się znacznym zaawansowaniem choroby i brakiem innych opcji leczenia. Podczas gdy odpowiedź na leczenie larotrekty nibem różni się znacząco pomiędzy poszczególnymi lokalizacjami guza, pERC ocenił dostępne dowody z perspektywy tumoragностycznej, dochodząc do wniosku, iż korzyści wykazane w niektórych typach nowotworów przeważają nad brakiem korzyści lub brakiem rozstrzygających dowodów na istnienie korzyści w innych typach nowotworów. pERC wskazał dodatkowo, iż larotrekty nib może być odpowiedzią na potrzeby pacjentów, dla których nie ma innych</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>skutecznych opcji terapii mogących kontrolować objawy choroby, zdarzenia niepożądane podlegają leczeniu i jest relatywnie łatwy w podawaniu.</p> <p>We wnioskowanej cenie larotrectynib nie jest efektywny kosztowo przy progu opłacalności wynoszącym 50 000\$ za QALY. W celu zapewnienia efektywności kosztowej cena larotrectynibu powinna zostać obniżona o ponad 90%, przy założeniu, że płatnik publiczny nie poniesie żadnych kosztów związanych z identyfikacją pacjentów z fuzją genów NTRK kwalifikujących się do leczenia. W przypadku gdy płatnik publiczny będzie ponosił koszty identyfikacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia, larotrectynib nie będzie efektywny kosztowo bez względu na jego cenę. CADTH nie był w stanie odnieść się do licznych ograniczeń modelu wnioskodawcy. Z tego względu istnieje możliwość istnienia dalszych ograniczeń, poza zidentyfikowanymi, które wpływają na niedoszacowanie prawdziwego współczynnika ICER dla larotrectynibu.</p>
<p>Zorginstituut Nederland (Holandia 2021)</p>		<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Larotrectynib uznano za potencjalnego kandydata do warunkowej refundacji przez okres 3,5 roku. Warunkiem refundacji jest: zawarcie umowy o gromadzeniu dodatkowych danych klinicznych oraz o rozliczeniu po zakończeniu okresu trwania warunkowej refundacji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacja odwołuje się do innowacyjnego mechanizmu działania larotrectynibu (leczenie nowotworu według jego cech molekularnych, a nie umiejscowienia), który pociąga za sobą wątpliwości dotyczące oceny skuteczności leku. W uzasadnieniu pozytywnej warunkowej rekomendacji refundacyjnej powołano się na następujące argumenty:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Larotrectynib uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przez EMA i ma status leku sierocego i leku stosowanego warunkowo. 2. Istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna. 3. Wnioskodawcą jest podmiot odpowiedzialny leku, a wniosek uzyskał poparcie niezależnej instytucji badawczej, grupy zawodowej oraz stowarzyszenia pacjentów. 4. W związku z warunkowym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, będą gromadzone dodatkowe dane podczas międzynarodowych badań klinicznych, a holenderscy pacjenci zostaną wpisani do rejestru. 5. Po opracowaniu ram oceny Larotrectynib uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przez EMA i ma status leku sierocego i leku warunkowego. Jest to przypadek niezaspokojonej potrzeby medycznej. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest głównym wnioskodawcą, a wniosek ten jest poparty przez niezależną instytucję badawczą, grupę zawodową i stowarzyszenie pacjentów. Dodatkowe dane będą gromadzone podczas fazy 1 w badaniach międzynarodowych, które EMA uczyniła obowiązkowymi. Ponadto holenderscy pacjenci zostaną wpisani do rejestru, aby zapewnić spełnienie wymogu badania VT. Po opracowaniu ram oceny leków stosowanych w ramach terapii tumoragnostycznych, Zorginstituut przeprowadzi ocenę pakietu opieki zdrowotnej na podstawie zebranych do tego momentu danych (w tym danych międzynarodowych). W uzasadnieniu wskazano na niepewność dotyczącą szacowania liczebności pacjentów kwalifikujących się do leczenia analizowaną technologią w Holandii. Diagnostyka obecności fuzji genów NTRK wykonywana jest obecnie u niewielej liczby pacjentów. Oszacowania wahają się od 50 do 203 pacjentów. W przypadku negatywnych efektów 1 etapu zbierania danych klinicznych, rekomendacja będzie negatywna.
<p>NICE 2020 (Wielka Brytania)</p>		<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo</p> <p>Produkt leczniczy larotrectynib jest rekomendowany 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 rejestracyjne dla larotrectynibu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> NICE wskazał, iż brak jest standardowych procedur leczenia guzów litych wykazujących fuzję genu NTRK, więc obecnie terapia zależna jest od miejsca wyjścia guza. Mechanizm działania larotrectynibu pozwala na leczenie chorych z guzami litymi, niezależnie od histologii nowotworu. Oznacza to, że larotrectynib oddziałuje na zmianę genetyczną w postaci fuzji genu NTRK, obecną w różnych typach nowotworów i niezależną od ich umiejscowienia.</p> <p>Dowody sugerują, że po zastosowaniu larotrectynibu guzy nowotworowe z fuzją genu NTRK ulegają zmniejszeniu. Trudno jednak określić wielkość efektu ze względu na brak porównania larotrectynibu z innymi terapiami. Dostępne dowody wykazały, że larotrectynib jest skuteczny w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów wykazujących fuzję genu NTRK, jednak dla innych typów brakuje wiarygodnych dowodów lub też są one niewystarczające.</p> <p>Stwierdzono, że oszacowana efektywność kosztowa larotrectynibu jest niepewna ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane pochodzące od populacji innej niż obserwowanej w praktyce klinicznej NHS oraz • znaczącą niepewność w zakresie długości życia chorych po pogorszeniu stanu zdrowia w wyniku nasilenia choroby nowotworowej. <p>Dostarczenie większej liczby danych pozwoliłoby na wyeliminowanie niektórych wątpliwości związanych z dowodami klinicznymi. Larotrectynib w obecnej cenie ma potencjał by stać się technologią kosztowo efektywną w ramach NHS, dlatego zalecono finansowanie go w ramach</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2020 (Niemcy)		<p>funduszu leków przeciwnowotworowych (CDF) do czasu zgromadzenia większej ilości dowodów.</p> <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>G-BA zarekomendowała stosowanie larotrectynibu u dzieci i dorosłych z guzami litymi, które wykazują fuzję genu kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), gdy choroba jest miejscowo zaawansowana lub występują przerzuty lub operacja mogłaby być przyczyną poważnych problemów zdrowotnych oraz brak jest zadowalających opcji terapeutycznych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Larotrectynib może być odpowiednią opcją leczenia w niektórych przypadkach. Dodatkowa korzyść względem komparatora (BSC) nie została wykazana.</p> <p>Wskazano, że komparatorami dla LAR powinna być dobrana indywidualnie dla każdego chorego BSC lub resekcja chirurgiczna, która mogłaby prowadzić do poważnych zachorowań w przypadku spodziewanej dla chorego korzyści.</p> <p>Poza larotrectynibem 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 larotrectynibu przedstawiono niki badań (NAVIGATE, LOXOTRK-14001 i SCOUT), a także dane zbiorcze dotyczące chorych z fuzją genu NTRK, które 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> <p>Przedstawione dowody nie pozwalają na dokonanie porównania z odpowiednim komparatorem. W związku z tym, dodatkowa korzyść z zastosowania larotrectynibu 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. Liczebność pacjentów, którzy skorzystają z terapii oszacowano z bardzo dużym ryzykiem oszacowania/ niedoszacowania na 390-770 pacjentów.</p>
HAS 2020 (Francja)		<p>Rekomendacja pozytywna tylko dla części wskazań</p> <p>Pozytywna opinia jedynie w zakresie leczenia dzieci z nawrotowym i opornym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niemowlęcym włókniakomięsakiem lub innym mięsakiem tkanek miękkich z fuzją genu NTRK.</p> <p>Utrzymanie powyższej opinii jest uwarunkowane przedłożeniem danych porównawczych dla Vitrakvi i standardowej terapii w maksymalnym okresie 12 mies., a także utworzenie wyczerpującego rejestru uwzględniającego wszystkie dzieci leczone Vitrakvi we Francji.</p> <p>Opinia negatywna dla refundacji w innych wskazaniach pediatrycznych uwzględnionych we wniosku oraz u osób dorosłych z guzami litymi wykazującymi fuzję NTRK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z chorobą, która jest miejscowo zaawansowana, przerzutowa lub w przypadku gdy resekcja chirurgiczna może spowodować ciężką chorobę oraz • którzy nie mają zadowalających możliwości leczenia. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci <p>Pomimo niskiej wiarygodności danych dotyczących włókniakomięsaka niemowlęcego i innych mięsaków tkanek miękkich, Vitrakvi może odgrywać rolę w strategii terapeutycznej w sytuacjach ograniczonych do opornego na leczenie lub nawrotowego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka z fuzją genu NTRK. W innych guzach litych Vitrakvi nie odgrywa żadnej roli w strategii terapeutycznej.</p> <p>Pomimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ciężkości choroby, ○ niskiej częstości występowania guzów litych z fuzją genu NTRK, a bardzo wysokiej częstości występowania fuzji genu NTRK w przypadku włókniakomięsaka niemowlęcego, ○ brak zaspokojonej lub niewystarczająco zaspokojona potrzeba medyczna <p>i biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ częściową odpowiedź na leczenie Vitrakvi – konieczność oczekiwania na dodatkowe dane, ○ brak odpowiedzi w innych sytuacjach klinicznych, biorąc pod uwagę niedojrzałość danych oraz brak analizy porównawczej, fragmentaryczne dane dotyczące

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>jakości życia oraz niepewność w zakresie długoterminowego bezpieczeństwa, w szczególności rozwoju neurologicznego, w tym funkcji poznawczych,</p> <ul style="list-style-type: none"> o brak gwarancji możliwości ekstrapolacji wyników, szczególnie biorąc pod uwagę kryteria włączenia od momentu rozpoznania, bez uwzględnienia kwalifikacji do referencyjnej chemioterapii winkrystyna-aktynomycyna w badaniu SCOUT, o wpływ na organizację opieki zdrowotnej poprzez konieczność wdrożenia jednego lub większej liczby testów diagnostycznych służących diagnozowaniu fuzji genów NTRK w ramach rutynowego postępowania klinicznego <p>mało prawdopodobnym jest, aby Vitrakvi miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne w populacji pediatrycznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli <p>Biorąc pod uwagę aktualny wniosek, niski poziom wiarygodności danych, w kontekście nieznanego wartości prognostycznej obecności fuzji genu NTRK, Vitrakvi nie odgrywa żadnej roli w ścieżce terapeutycznej u osób dorosłych.</p> <p>Pomimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> o ciężkości choroby, o niskiej częstości występowania guzów litych z fuzją genu NTRK o braku zaspokojonej lub niewystarczająco zaspokojona potrzeba medyczna <p>i biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> o brak odpowiedzi na zidentyfikowaną potrzebę biorąc pod uwagę wstępne, nieporównawcze dane oraz fragmentaryczne dane dotyczące jakości życia, o brak gwarancji możliwości ekstrapolacji wyników, o wpływ na organizację opieki zdrowotnej poprzez konieczność wdrożenia jednego lub większej liczby testów diagnostycznych służących diagnozowaniu fuzji genów NTRK w ramach rutynowego postępowania klinicznego w dużej liczbie guzów litych (w szczególności wśród wszystkich guzów litych z przerzutami – 180 000 nowych przypadków rocznie) <p>mało prawdopodobnym jest, aby Vitrakvi miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne.</p> <p>Biorąc pod uwagę wszystkie elementy, Komitet uznał, że korzyść kliniczna produktu Vitrakvi jest niewystarczająca u osób dorosłych ze wskazaniem rejestracyjnym, aby uzasadnić jego finansowanie ze środków publicznych.</p> <p>Komitet uznał, iż Vitrakvi stosowany w monoterapii nie dostarcza klinicznej wartości dodanej w leczeniu pacjentów pediatrycznych z nawrotowym, opornym na leczenie, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niemowlęcym włóknakiomięśniakiem lub innym mięsakiem tkanek miękkich.</p> <p>U osób dorosłych i innych wskazaniach pediatrycznych – nie dotyczy.</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 100%</p>

Skróty: CYP3A4 – cytochrom P3A4, EMA – Europejska Agencja Leków, LAR – larotrectinib, NTRK – gen kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, HAS – Haute Autorité de Santé, NICE – National Institute for Health and Care Excellence; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschluss

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.09.2021 r., znak PLR.4500.1331.2021.14.KKL, PLR.4500.1332.2021.13.KKL, PLR.4500.1333.2021.15.KKL (data wpływu do AOTMiT 06.09.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Vitrakvi (larotrectinibum) kapsułki twarde, 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 04057598011792,
- Vitrakvi (larotrectinibum) kapsułki twarde, 100 mg, 56 kaps., kod EAN: 04057598011815,
- Vitrakvi (larotrectinibum) roztwór doustny, 20 mg/ml, 1 butelka 100 ml, kod EAN: 04057598011808

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Jako uzasadnienie wnioskodawca zaznaczył, iż aktualnie brak jest refundowanych leków we wnioskowanym wskazaniu.

Lek Vitrakvi został dopuszczony do obrotu warunkowo, w związku z czym podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do dostarczenia dalszych danych potwierdzających niezależną od histologii skuteczność larotrectynibu i danych w zakresie pierwotnych i wtórnych mechanizmów oporności, długoterminowej toksyczności i skutków leku w rozwoju pacjentów pediatrycznych oraz danych potwierdzających dawkę zalecaną u pacjentów pediatrycznych.

Produkt leczniczy Vitrakvi podlegał ocenie Agencji w 2020 r. trzykrotnie. Dwie oceny dotyczyły wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego a jedna ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W przypadku oceny w ramach importu docelowego we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej stanowisko Rady i Prezesa były rozbieżne. Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko pod warunkiem stosowania leku u pacjentów w dobrym stanie klinicznym (0-2 w skali ECOG), z guzem, który wykazuje fuzję genu NTRK, jeśli nie jest możliwe radykalne leczenie chirurgiczne lub nie przyniosło ono zadowalających efektów oraz w przypadku braku możliwości udziału pacjenta w toczących się badaniach klinicznych nad inhibitorami NTRK. W rekomendacji Prezesa Agencji zaznaczono, iż negatywna decyzja wynika z braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną terapii we wnioskowanej populacji docelowej oraz z wysokich jednostkowych kosztów refundacji terapii i znacznego ryzyka wysokich całkowitych kosztów refundacji terapii. W przypadku oceny zasadności wydawania zgód na refundację wnioskowanej technologii we wskazaniu rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji było pozytywne. W przypadku analizowanego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne.

Również w przypadku oceny RDTL we wskazaniu rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego opinia Rady Przejrzystości oraz Agencji były pozytywne i wskazywały na bardzo dobry profil skuteczności i bezpieczeństwa leku.

Zgodnie z zapisami Ustawy o Funduszu Medycznym larotrectynib w 2021 r. podlegał ocenie AOTMiT w zakresie wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

Problem zdrowotny

Wnioskowane wskazanie obejmuje różne typy guzów litych wykazujących fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK, ang. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*). Fuzja ww. genu jest określana jako główny czynnik onkogenny i podstawowa przyczyna wielu różnych typów guzów litych (niezależnie od ich umiejscowienia i typu tkanki) u osób w każdym wieku.

Fuzje genów NTRK (1 lub 2 lub 3) z innymi genami powodują powstanie nieprawidłowych białek TRK (ang. *Tyrosine Receptor Kinase* – receptor kinazy receptora tropomyozyny), które uruchamiają dalsze procesy prowadzące do rozwoju nowotworu.

Fuzje NTRK są rzadkimi przypadkami w powszechnych nowotworach dorosłych, np. < 1% w niedrobnokomórkowym raku płuca i 1-2% w raku jelita grubego, częściej obserwowane są w niektórych rzadkich nowotworach, np. 90-100% w przypadku wydzielniczego analogu sutka (MASC), rzadkiej postaci raka ślinianki,

a także wydzielniczego raka piersi. Ogólną częstość występowania fuzji NTRK szacuje się na 0,25-0,31% u dorosłych pacjentów z rakiem i 0,34-0,49% u dzieci z nowotworem (wg EPAR ok. 0,3%).

[Redacted]

W uzupełnieniu wymagań minimalnych wskazano, iż *populacja docelowa została zdefiniowana na podstawie wskazania rejestracyjnego dla larotrektynybu,*

Tym samym *populację docelową stanowią chorzy z guzami litymi z fuzją genu NTRK ogółem a nie chorzy z poszczególnymi typami histologicznymi guzów litych. (...)*

Podjęcie takie budzi wątpliwości analityków Agencji, co zostało szerzej omówione w kolejnych rozdziałach analizy.

Alternatywne technologie medyczne

[Redacted]

Tabela 66. Wybrane przez wnioskodawcę wskazania reprezentujące guzy lite i odpowiadające im komparatory

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

[Redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Jednakże eksperci Agencji poproszeni o wskazanie technologii opcjonalnych dla Vitrakvi (larotrectinibum) we wskazaniu leczenia guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK

[redacted]

[redacted] prawie jednoznacznie wskazali BSC jako technologię alternatywną dla larotrektynibu stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę na brak zgodności komparatorów pomiędzy analizami. [redacted]

Skuteczność kliniczna i praktyczna

[redacted]

[redacted]

Wyniki badań dla larotrektynibu zostały przedstawione w podziale na 3 populacje: populacja ePAS4 (164 chorych dorosłych i dzieci), SAS3 (24 chorych dorosłych i dzieci z pierwotnymi guzami OUN) oraz populacja PAS (obejmuje pierwszych 55 chorych włączonych do badania).



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką kosztów użyteczności dla porównania wnioskowanego leku z komparatorem globalnym.



Przed wszystkim należy zaznaczyć, iż analitycy Agencji mają wątpliwości co do zasadności wyboru komparatora w analizie wnioskodawcy.

Wiarygodność wyników analizy użyteczności kosztów została uznana przez analityków Agencji za ograniczoną, jednocześnie wykorzystanie jako techniki analitycznej analizy użyteczności kosztów wydaje się nieuzasadnione. W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań, w których

porównywano wnioskowaną technologię z obranymi komparatorami.

Tym samym jako prawidłowe podejście analityczne w analizie ekonomicznej uznano analizę kosztów-konsekwencji.

Zdaniem analityków Agencji model ekonomiczny wnioskodawcy cechuje się licznymi ograniczeniami.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W opinii analityków Agencji analiza wnioskodawcy obarczona jest licznymi ograniczeniami.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do programu lekowego zgłosiło 2 ekspertów klinicznych: prof. nadzw. dr hab. Tomasza Kubiатовskiego – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej i lek. med. Emil Wojda – Kierownik Pracowni Badań Wysiłkowych Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc.

Prof. Tomaz Kubiатовski wskazał na zasadności uproszczenia kryterium kwalifikacji do programu do określenia:

Dr Emil Wojda odniósł się do wskazania NDRP sugerując uwzględnienie w kryteriach kwalifikacji następującego zapisu:

W przypadku badań wykonywanych przy kwalifikowaniu do leczenia ekspert dodatkowo zasugerował wykonywanie RM głowy z uwagi na częste przerzuty do OUN, a w odniesieniu do badań wykonywanych w celu monitorowania skuteczności leczenia:

Analitycy Agencji zwrócili również uwagę na konieczność doprecyzowania zapisu kryteriów kwalifikacji do programu:

Biorąc pod uwagę zapisy wytycznych klinicznych NCCN, opinie ekspertów oraz podejście analityczne wnioskodawcy zapis ten może być różnie interpretowany.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje 5 organizacji: 3 pozytywne warunkowo – CADTH 2021 (ponowna ocena), Zorginstituut Nederland 2021, NICE 2020, 1 pozytywną G-BA 2020 (wskazano, iż lek jest

rekomendowany, jednocześnie wymieniając liczne ograniczenia wnioskowania) oraz 1 pozytywną warunkową jedynie dla części wnioskowanych wskazań (HAS 2020).

W rekomendacji CADTH 2021 wskazano na istotną niepewność w ocenie wielkości obserwowanej odpowiedzi na leczenie i długotrwałej skuteczności terapii, podkreślono jednak rzadki charakter rozpatrywanych wskazań. pERC ocenił dostępne dowody z perspektywy tumoragnostycznej, dochodząc do wniosku, iż korzyści wykazane w niektórych typach nowotworów przeważają nad brakiem korzyści lub brakiem rozstrzygających dowodów na istnienie korzyści w innych typach nowotworów. Jednocześnie komitet ocenił, iż larotrekty nib przy obowiązującym progu opłacalności nie jest efektywny kosztowo, a w przypadku gdy płatnik publiczny będzie ponosił koszty identyfikacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia, larotrekty nib nie będzie efektywny kosztowo bez względu na jego cenę.

W rekomendacji NICE 2020 wskazano na brak dowodów na skuteczność larotrekty nibu we wszystkich rodzajach guzów wykazujących fuzję genu NTRK oraz na niepewność oszacowań efektywności kosztowej.

W rekomendacji G-BA 2020 wskazano, iż larotrekty nib może być odpowiednią opcją leczenia w niektórych przypadkach, jednak nie wykazano dodatkowej korzyści względem komparatora – BSC. Wskazano, iż oddzielne rozpatrywanie wyników w podziale na jednostki nowotworowe jest zasadne. Podobnie jak w rekomendacji CADTH 2021 i Zorginstituut Nederland 2021 zwrócono uwagę na niepewność oszacowań populacyjnych.

Rekomendacja francuskiej organizacji HAS z 2020 r. była pozytywna warunkowo jedynie w zakresie leczenia dzieci z nawrotowym i opornym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niemowlęcym włókniakomięsakiem lub innym mięsakiem tkanek miękkich z fuzją genu NTRK. W dokumencie wskazano m.in. na niską wiarygodność danych oraz na mało prawdopodobny wpływ Vitrakvi stosowanego we wskazanej powyżej populacji na zdrowie publiczne. Komitet uznał, że korzyść kliniczna produktu Vitrakvi jest niewystarczająca u osób dorosłych ze wskazaniem rejestracyjnym, aby uzasadnić jego finansowanie ze środków publicznych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 67. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach wszystkich analiz		
<p>1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Z uwagi na zmiany wprowadzone w treści uzgodnionego programu lekowego należy uwzględnić nową treść programu w przedłożonych analizach. Ponadto, przeprowadzone przez wnioskodawcę wyszukiwanie wytycznych refundacyjnych było nieaktualne na dzień złożenia wniosku. W analizie pominięto niemieckie wytyczne organizacji Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss) z 2021 r.</p>	TAK	Wnioskodawca uzupełnił APD o wskazaną rekomendację. Nie uzupełniono natomiast analiz o nową treść programu lekowego, aczkolwiek zmiany w programie lekowym nie wpływają na kształt analiz.
W ramach analizy klinicznej		
<p>2. AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego 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 (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie problemu decyzyjnego (APD) wnioskodawca zaprezentował jedynie informację o odsetkach występowania fuzji genów NTRK (gen kinazy tyrozynowej dla neurotrofin) w różnych nowotworach i w nowotworach litych łącznie. Nie przedstawiono w sposób usystematyzowany danych epidemiologicznych dotyczących pacjentów z poszczególnymi typami nowotworów litych, a następnie odsetka guzów z obecnością fuzji genów NTRK. Należy zauważyć, iż wnioskodawca w rozdziale 3.6 wskazuje, iż analizowane zjawisko fuzji zidentyfikowano w badaniu Gatalica 2019 w 17 typach nowotworów (nie wymieniono wszystkich rodzajów). Tymczasem w dalszej części analizy problemu decyzyjnego i w analizie klinicznej odniesiono się jedynie do 13 wskazań.</p> <p>Jednocześnie w APD wnioskodawca zaznaczył, iż oszacowanie wielkości populacji zostało przeprowadzone w analizie wpływu na system ochrony zdrowia, w ramach której populację oszacowano jedynie z uwzględnieniem 4 z analizowanych wskazań.</p> <p>Powyższe nieścisłości wymagają uzupełnienia, a w przypadku braku dostępnych danych szczegółowego wyjaśnienia.</p>	TAK/?	<p>Jednocześnie wskazał, iż</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>3. AKL nie zawiera prawidłowego opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi</p>	NIE	Wnioskodawca pozostał przy swoim stanowisku.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>ze środków publicznych. Wytoczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Jednocześnie o doborze komparatorów dla ocenianej technologii decyduje jej upozycjonowanie w ścieżce terapeutycznej, które w analizowanym przypadku definiuje program lekowy.</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] a jako technologię opcjonalną dla produktu Vitrakvi należy przyjąć najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care).</p> <p>Zważywszy na powyższe nie są spełnione także pozostałe zapisy § 4 ust. 1 pkt 2-5, § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 2, 3 i 4 Rozporządzenia oraz § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p> <p>Jednocześnie należy zwrócić uwagę na brak zgodności komparatorów pomiędzy analizami, co jest niezgodne z Wytocznymi HTA z 2016 r. Wymagane jest uwzględnienie wszystkich uwzględnionych w ramach APD i analizy klinicznej komparatorów również w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet.</p>		
<p>4. AKL nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Przegląd badań wtórnych został przeprowadzony w dwóch bazach informacji naukowej, natomiast badania pierwotne wyszukiwano tyko w jednej bazie (Medline). W związku z faktem, iż przegląd badań pierwotnych nie został przeprowadzony w sposób systematyczny istnieje konieczność jego powtórzenia w co najmniej dwóch bazach.</p> <p>Jednocześnie przegląd badań wtórnych dla komparatora został ograniczony czasowo do badań opublikowanych po 2016 r., co nie zostało w wystarczający sposób uzasadnione.</p> <p>Nie przeprowadzono również oceny jakości badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów za pomocą narzędzia oceny ryzyka popełnienia błędów systematycznego Cochrane Collaboration oraz badań wtórnych z wykorzystaniem skali AMSTAR 2.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia w pełni kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących interwencji kryterium włączenia dla populacji określono zgodnie z charakterystyką populacji docelowej jako: „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.” Tymczasem do analizy włączono badanie LOXO-TRK-14001, do którego włączani byli pacjenci niezależnie od wykazywania fuzji genu kinazy tyrozynowej dla neurotrofin.</p> <p>[redacted]</p>	?/TAK	<p>[redacted]</p> <p>AKL uzupełniono o charakterystykę populacji w badaniach pierwotnych włączonych do analizy dla komparatorów, jednak zadaniem analityków nie przeprowadzono odpowiedniej oceny heterogeniczności włączonych badań.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Kryteria włączenia badań do przeglądu powinny być ujednolicone dla interwencji i komparatorów. Konieczne jest także przeprowadzenie porównania charakterystyki populacji w badaniach pod względem istotnych elementów (np. umiejscowienie nowotworu, jego stadium zaawansowania, obecność fuzji genów NTRK, liczba linii wcześniejszego leczenia, stan sprawności pacjentów itd.).</p>		
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>6. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Jako podstawową technikę analityczną w AE wybrano analizę użyteczności kosztów, pomimo iż w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań, w których porównywano wnioskowaną technologię z obranymi komparatorami, nie istniała możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego między technologiami, ani porównania w postaci zestawienia danych dotyczących stricte wnioskowanej populacji. Tym samym jako prawidłowe podejście analityczne w analizie ekonomicznej dla porównania leku Vitrakvi z poszczególnymi komparatorami, należy uznać analizę kosztów-konsekwencji.</p>	NIE	<p>Nie uzupełniono. Wnioskodawca w ramach uzupełnień przedstawił jednak wyjaśnienie dla wyboru przyjętej techniki analitycznej. Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, iż jako preferowaną metodę należy uznać przeprowadzoną w ramach analizy ekonomicznej analizę konsekwencji kosztów.</p>
<p>7. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie przedstawił źródła założeń o wieku pacjentów, udziału populacji dorosłej oraz odsetku kobiet w modelu. Dodatkowo nie omówiono założeń prowadzących do otrzymania danych kosztowych uwzględnionych w stanie progresji (Tabela 25 AE).</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie. Wskazano źródła przyjętych założeń. Wskazano również, [redacted]</p>
<p>8. Wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, jednak analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Wartości użyteczności stanów w modelu nie zostały ustalone w oparciu o przegląd systematyczny, a na podstawie doniesień wtórnych. Nie podano podstawy ich przyjęcia ani źródła, z którego pochodzą. W związku z powyższym zasadnym jest przeprowadzenie przeglądu systematycznego w tym zakresie.</p>	?	<p>[redacted]</p>
<p>9. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie wrażliwości pominięto ważny parametr zakładający brak różnic w użytecznościach dla stanów „progresja choroby” w ramieniu larotrektynibu i obranych komparatorów. W przypadku obu ramion pacjenci odstępują od leczenia, w związku z powyższym na jakość ich życia nie ma wpływu ani skuteczność, ani działania niepożądane związane ze stosowaniem analizowanych terapii.</p>	TAK	<p>Wyjaśniono.</p>
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>10. AWB zawiera budzące wątpliwości oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku oraz rocznej liczebności populacji, w której</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie dla przeprowadzonych oszacowań, wskazując m.in., iż [redacted]</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a i b oraz pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Szacowanie populacji odbywa się z pominięciem niektórych wskazań, co jest niedopuszczalne. Oszacowania dotyczące liczebności wnioskowanej populacji przeprowadzono z uwzględnieniem danych NFZ dotyczących 4 wskazań (spośród 13 opisanych w AKL). Jednocześnie odsetki pacjentów z fuzją w genie NTRK oszacowano na podstawie publikacji, które nie zostały omówione w wystarczający sposób, wskazujący na zasadność ich uwzględnienia. W celu potwierdzenia prawidłowości przeprowadzonych oszacowań, zasadnym jest uwzględnienie danych epidemiologicznych dotyczących rozpatrywanych problemów zdrowotnych i/lub opinii ekspertów klinicznych.</p>		
<p>11. AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Założenia dotyczące kosztów w analizie oparto na wynkach modelu kosztów-użyteczności AE, którego wykorzystanie w analizowanym problemie decyzyjnym jest nieuzasadnione. W związku z powyższym oszacowania AWB należy przeprowadzić z uwzględnieniem jedynie kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii i komparatora.</p> <p>Ponadto, w oszacowaniach populacji nie przedstawiono w szczególności sposobu zasadności wykorzystania danych z publikacji</p>	?	
W ramach wskazania źródeł		
<p>12. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe. Zasadnym jest również dołączenie opinii eksperckich do dokumentacji przekazanej wraz z wnioskiem</p>	NIE	Nie przedstawiono informacji dotyczących eksperta.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne:

[Redacted]

Analiza problemu decyzyjnego:

- [Redacted];

Analiza kliniczna:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analiza ekonomiczna:

- nie zastosowano prawidłowej techniki analitycznej;

[Redacted]

Analiza wpływu na budżet:

[Redacted]

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Brose 2021	Brose M.S., Shen L., Tan D.S.W., I in., Larotrectin b efficacy and safety in adult patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion cancer, ESMO 2021, VOLUME 32, SUPPLEMENT 5, S600-S601, SEPTEMBER 01, 2021, 535P
Chu 2020	Chu P., Batson S., Hodgson M. I in., Systematic review of neurotrophic tropomyosin-related kinase inhibition as a tumor-agnostic management strategy, Future Oncol. 2020, 16(4):61-74
Drilon 201	Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S. i in., Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children, N Engl J Med. 2018, 378(8) :731-739
Hong 2019	Hong D.S., Bauer T.M., Lee J.J. i in., Larotrectin b in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study, Ann Oncol. 2019, 30(2): 325-331
Hong 2020	Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S. I in., Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase ½ clinical trials, Lancet Oncol 2020: 21(4):531-540
Laetsch 2018	Laetsch, T. W., DuBois, S. G., Mascarenhas, L., i in., Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study, The Lancet. Oncology 2018, 19(5), 705–714
Laetsch 2021	Laetsch T.W., van Tilburg C.M., Kummar S., I in., Incidence of fractures in TRK fusion cancer patients treated with larotrectinib, ESMO 2021, VOLUME 32, SUPPLEMENT 5, S600-S601, SEPTEMBER 01, 2021, 536P
CSR (dane Wnioskodawcy)	od Zestawienia danych na podstawie dokumentów CSR (Integrated Summary of Efficacy, Integrated Summary of Safety) dla daty odcięcia danych na 15.07.2019 r.
Pollack 2021	Pollack M., Keating K., Wissinger E., i in., Transforming approaches to treating TRK fusion cancer: historical comparison of larotrectinib and histology-specific therapies, Current Medical Research and Opinion, 37:1, 59-70, 2021
Delea 2014	Delea T.E., Amdahl J., Nakhaipour H.R. i in., Cost-effectiveness of pazopanib in advanced soft-tissue sarcoma in Canada, Current Oncology, 2014;21(6):748-59
ICER 2017	Institute for Clinical and Economic Review, Ovarian Cancer, 2017

ESMO 2021	European Society for Medical Oncology, Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy, 2021
ESMO 2021	European Society for Medical Oncology, Bone sarcomas: ESMO—EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021
ESMO2019	European Society for Medical Oncology, Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2019
G-BA	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Larotrectinib (solide Tumore, Histologieunabhängig) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4242/30e1ffc31dced2961dc480089fc2a3b6/2020-04-02_AM-RL-XII_Larotrectinib_D-495_BAnz.pdf [ostatni dostęp 5.10.2021]
HAS	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3193768/en/vitrakvi [ostatni dostęp 5.10.2021]
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs), Version 1.2021, 2020
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2021, 2021
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Head and Neck Cancers, Version 3.2021, 2021
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Colon Cancer, Version 3.2021, 2021
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Thyroid Cancer, Version 3.2021, 2021
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Non-Small Cell Lung Cancer, Version 6.2021, 2021
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cutaneous Melanoma, Version 2.2021, 2021
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Hepatobiliary Cancers, Version 5.2021, 2021
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer, Version 8.2021, 2021
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Central Nervous System Cancers, Version 2.2021, 2021
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, 2021
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Bone Cancer, Version 2.2022, 2021
NICE	Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours Technology appraisal guidance https://www.nice.org.uk/guidance/ta630 [ostatni dostęp 5.10.2021]
pCODR	pCODR Expert review committee (pERC) final recommendation https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10159LarotrectinibNTRK%2BSolidTumours_fnRec_REDACT_31Oct201_ChairApproved_final.pdf [ostatni dostęp 5.10.2021]
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego, 2013
PTOK 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych u dorosłych, 2014
PTOK 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, 2014
PTOK 2015	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory układu pokarmowego, 2015
PTOK 2017	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Mięśniaki tkanek miękkich u dorosłych, 2017
PTOK 2018	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Mięśniaki kości, 2018
PTOK 2018	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Rak piersi, 2018
PTOK 2019	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, 2019
PTOK 2019	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Czerniaki skóry, 2019
Zorginstituut Nederland	https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/03/10/advies-over-kandidaat-voorwaardel-jke-toelating-larotrectinib-vitrakvi [ostatni dostęp 5.10.2021]

Pozostałe publikacje

Akademia Czerniaka	https://www.akademiaczerniaka.pl/ [ostatni dostęp 25.09.2021]
OT.412.8.2021	Herceptin (trastuzumab) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.9) – nawrót miejscowy wyleczony operacyjnie bez obecności przerzutów odległych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach (nr w BIP 23/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7269-23-2021-zlc
OT.422.1.2020	Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu wieloogniskowy mięsak naczyńnoy kości (ICD-10: C41) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. (nr w BIP 3/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6512-3-2020-zlc
OT.422.98.2020	Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. (nr w BIP 193/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6927-193-2020-zlc
OT.422.9.2020	Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: Nowotwór złośliwy jelita grubego – jelito ślepe (ICD-10: C18.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych (nr w BIP 30/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6580-30-2020-zlc
ChPL Vitrakvi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitrakvi®
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Krajowy Rejestr Nowotworów	http://onkologia.org.pl/raporty/ [ostatni dostęp dnia: 24.09.2021]
LOXO-TRK	Badanie obejmujące badania: LOXO-TRK-14001, badanie NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) oraz badanie SCOUT (LOXO-TRK-15003)
OT.422.12.2020, OT.422.13.2020,	Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych(nr w BIP 35/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/035/RPT/OT.422.12(13).2020_Opdivo_Yervoy_BIP.pdf
OT.422.138.2020	Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (nr w BIP 258/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/306/RPT/306_OT.4311.25.2020_Vitrakvi_201209_BIP.pdf
OT.4231.3.2021	Wniosek o objęcie refundacją leku Rozlytrek (entrectynib) w ramach programu lekowego: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (nr w BIP 35/2021) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/035/AWA/34_35_AWA_OT.4231.3.2021_Rozlytrek_AWA_2021.04.15_BIP_REOPTR.pdf
OT.4311.25.2020	Vitrakvi (larotrectynib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację(nr w BIP 306/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/258/RPT/258_OT.422.138.2020_Keytruda.pdf
Program leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	Program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (ICD-10 C 34) regulowany załącznikiem B.6 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego danym wskazaniu
Raport „Waga i nadwaga Polaków”	Raport Waga i nadwaga Polaków, ankietę z udziałem ankietowanych, wywiady bezpośrednie, wrzesień 2006
Ciałkowska-Rysz 2018	Ciałkowska-Rysz A., Kto i kiedy powinien być objęty opieką paliatywną? Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej, 2018
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z późniejszymi aktualizacjami
Zarządzenie chemioterapii	Zarządzenie nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 stycznia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii – tekst ujednolicony wraz z późniejszymi aktualizacjami

Zarządzenie leczenie szpitalne (a)	Zarządzenie nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 stycznia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie leczenie szpitalne (b)	Zarządzenie nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna

15. Załączniki

- Załącznik 1. [redacted] – Vitrakvi® (larotrectynib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.10.2021 r.
- Załącznik 2. [redacted] – Vitrakvi® (larotrectynib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza kliniczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.10.2021 r.
- Załącznik 3. [redacted] – Vitrakvi® (larotrectynib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.10.2021 r.
- Załącznik 4. [redacted] – Vitrakvi® (larotrectynib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 08.03.2021 r.
- Załącznik 5. [redacted] – Vitrakvi® (larotrectynib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – Analiza racjonalizacyjna, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 08.03.2021 r.
- Załącznik 6. Odpowiedź na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.32.2021.OZ.3 – pismo [redacted] – [redacted] z dnia 14.10.2021 r., znak BHP/MA/AOTMiT-03/2021.