



IGNORANTIA NOCET

# Rozlytrek<sup>®</sup> (entrektynib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin

Analiza kliniczna  
Wersja 1.2

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/11  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

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

Warszawa, 28.06.2023 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

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

**Michał Jachimowicz**

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

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 28 czerwca 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS z dnia 7 czerwca 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 6 lutego 2023 r.

| Autorzy | Wykonywane zadania                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>                                                                                                                          |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna..</li> </ul>                                                                                                                                                       |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opracowanie wyników i wniosków;</li> <li>• Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>• Charakterystyka badań;</li> <li>• Opis zasad ekstrakcji.</li> </ul> |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowanie wyników;</li> <li>• Kontrola obliczeń;</li> <li>• Opis punktów końcowych;</li> <li>• Opis ograniczeń.</li> </ul>                                                                                          |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowanie wyników;</li> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy.</li> </ul>                                                                                                                               |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opis punktów końcowych;</li> </ul>                                                                                                                    |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola obliczeń.</li> </ul>                                                                                                                                                                                         |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.</li> </ul>                                                                                                                                                       |
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowanie dodatkowego bezpieczeństwa.</li> </ul>                                                                                                                                                                    |

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

**Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

|                                                                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Indeks skrótów .....</b>                                                                                           | <b>8</b>  |
| <b>Streszczenie .....</b>                                                                                             | <b>12</b> |
| <b>1. Cel analizy.....</b>                                                                                            | <b>19</b> |
| <b>2. Metodyka.....</b>                                                                                               | <b>20</b> |
| <b>3. Przegląd systematyczny .....</b>                                                                                | <b>22</b> |
| 3.1. Źródła danych .....                                                                                              | 22        |
| 3.2. Selekcja odnalezionych badań.....                                                                                | 23        |
| 3.3. Ocena jakości badań.....                                                                                         | 23        |
| 3.4. Strategia wyszukiwania .....                                                                                     | 23        |
| 3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....                                                                     | 25        |
| 3.6. Badania włączone .....                                                                                           | 27        |
| 3.6.1. Opracowania wtórne .....                                                                                       | 34        |
| 3.6.2. Badania pierwotne .....                                                                                        | 34        |
| 3.7. Ekstrakcja danych.....                                                                                           | 52        |
| 3.8. Analiza statystyczna.....                                                                                        | 53        |
| 3.8.1. Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 i STARTRK-NG.....                                                   | 53        |
| 3.8.2. Badanie Krebs 2021.....                                                                                        | 53        |
| <b>4. Ocena skuteczności .....</b>                                                                                    | <b>55</b> |
| 4.1. Ocena skuteczności entrektynibu na podstawie zbiorczej analizy badań jednoramiennych w populacji dorosłych ..... | 55        |

---

---

|                                                                                                         |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.1.1. Przeżycie całkowite .....                                                                        | 57         |
| 4.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu .....                                             | 62         |
| 4.1.3. Odpowiedź na leczenie .....                                                                      | 72         |
| 4.1.4. Jakość życia.....                                                                                | 95         |
| 4.2. Ocena skuteczności entrektynibu w populacji pediatrycznej.....                                     | 99         |
| 4.2.1. Odpowiedź na leczenie .....                                                                      | 99         |
| 4.2.2. DOR.....                                                                                         | 101        |
| 4.2.3. TTR.....                                                                                         | 102        |
| 4.3. Ocena skuteczności entrektynibu w populacji dorosłych – badanie <i>Krebs 2021</i> .....            | 103        |
| 4.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.....                                                | 104        |
| 4.3.2. Czas do przerwania leczenia (TTD) oraz przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)..... | 109        |
| 4.3.3. Wskaźnik GMI .....                                                                               | 111        |
| <b>5. Ocena bezpieczeństwa.....</b>                                                                     | <b>115</b> |
| 5.1. Ocena bezpieczeństwa entrektynibu na podstawie analizy zbiorczej – populacja dorosłych.....        | 116        |
| 5.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem .....                                                               | 116        |
| 5.1.2. Zgony.....                                                                                       | 118        |
| 5.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....                                         | 119        |
| 5.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....                                                               | 120        |
| 5.1.5. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....                                                 | 121        |
| 5.1.6. Zdarzenia niepożądane.....                                                                       | 128        |

---

---

|                                                                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.2. Ocena bezpieczeństwa entrektynibu na podstawie badania <i>STARTRK-NG</i> – populacja pediatryczna..... | 132        |
| 5.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem .....                                                                   | 132        |
| 5.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....                                                                   | 134        |
| 5.2.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....                                                     | 135        |
| 5.2.4. Zdarzenia niepożądane.....                                                                           | 139        |
| 5.3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....                                                                | 144        |
| 5.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....                                                                   | 146        |
| 5.4.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....                                                      | 146        |
| 5.4.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....                                            | 161        |
| 5.4.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC .....                      | 162        |
| <b>6. Ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa .....</b>                                             | <b>164</b> |
| <b>7. Ograniczenia.....</b>                                                                                 | <b>171</b> |
| <b>8. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>                                                              | <b>173</b> |
| 8.1. Ocena skuteczności entrektynibu.....                                                                   | 173        |
| 8.1.1. Populacja dorosłych .....                                                                            | 173        |
| 8.1.2. Populacja pediatryczna .....                                                                         | 178        |
| 8.1.3. Ocena względem komparatora zbiorczego na podstawie analizy wewnątrzgrupowej.....                     | 179        |
| 8.2. Ocena bezpieczeństwa entrektynibu .....                                                                | 180        |
| 8.2.1. Populacja dorosłych .....                                                                            | 180        |
| 8.2.2. Populacja pediatryczna .....                                                                         | 182        |

---

---

|                                                                                                                                                           |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 8.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....                                                                                                                 | 183        |
| 8.4. Wnioski .....                                                                                                                                        | 183        |
| <b>9. Dyskusja .....</b>                                                                                                                                  | <b>186</b> |
| <b>10. Załączniki .....</b>                                                                                                                               | <b>195</b> |
| 10.1. Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi z uwzględnieniem podziału na podgrupy .....                                                         | 195        |
| 10.2. Częstość występowania ORR w podgrupach .....                                                                                                        | 201        |
| 10.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa entrektynibu w podgrupie chorych na NDRP                                                                        | 207        |
| 10.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....                                                                                                      | 212        |
| 10.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....                                                                                                    | 213        |
| 10.6. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy .....                                                                               | 214        |
| 10.7. Ocena jakości przeglądu systematycznego włączonego do analizy (AMSTAR 2)                                                                            | 216        |
| 10.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....                                                                                       | 218        |
| 10.8.1. Badania: <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> , <i>ALKA-372-001</i> .....                                                                          | 218        |
| 10.8.2. Analiza zbiorcza badań: <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> , <i>ALKA-372-001</i> .....                                                           | 229        |
| 10.8.3. Badanie <i>STARTRK-NG</i> .....                                                                                                                   | 233        |
| 10.9. Opracowanie <i>Krebs 2021</i> .....                                                                                                                 | 239        |
| 10.9.1. Metodyka .....                                                                                                                                    | 239        |
| 10.9.2. Dane demograficzne .....                                                                                                                          | 244        |
| 10.10. Zestawienie komparatorów określonych w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> vs terapii stosowanych przed rozpoczęciem leczenia entrektynibem ..... | 246        |

---

---

|            |                                                                                                          |            |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 10.11.     | Skuteczność BSC u chorych z guzami litymi z obecnością fuzji <i>NTRK</i> ...                             | 253        |
| 10.12.     | Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów .....                                                    | 255        |
| 10.13.     | Skale oceny jakości badań .....                                                                          | 268        |
| 10.14.     | Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych .....                                                | 273        |
| 10.15.     | Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ..... | 274        |
| <b>11.</b> | <b>Spis tabel .....</b>                                                                                  | <b>276</b> |
| <b>12.</b> | <b>Spis rysunków .....</b>                                                                               | <b>281</b> |
| <b>13.</b> | <b>Bibliografia.....</b>                                                                                 | <b>283</b> |

---

## Indeks skrótów

| Skrót            | Rozwinięcie                                                                                                                                                 |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-FU             | 5-fluorouracyl                                                                                                                                              |
| ab               | ang. <i>abstract</i> – abstrakt                                                                                                                             |
| AE               | ang. <i>adverse effect</i> – zdarzenie niepożądane                                                                                                          |
| AESI             | ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania                                                          |
| ADR              | ang. <i>adverse drug reactions</i> – działania niepożądane                                                                                                  |
| ADRReports       | ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków |
| AIAT             | ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa                                                                                           |
| ALK              | ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego                                                                                   |
| AMSTAR           | ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz            |
| AOTMIT           | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce                                                                                                 |
| APD              | analiza problemu decyzyjnego                                                                                                                                |
| AspAT            | ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa                                                                                   |
| AUC              | ang. <i>area under the curve</i> – pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu                                                                   |
| b/d              | brak danych                                                                                                                                                 |
| BCRP             | ang. <i>breast cancer resistance protein</i> – białko oporności raka piersi                                                                                 |
| BICR             | ang. <i>blinded independent central review</i> – ocena zaślepionej, niezależnej komisji                                                                     |
| BIOR             | ang. <i>best intracranial overall response</i> – najlepsza ogólna odpowiedź wewnątrzczaszkowa                                                               |
| BOR              | ang. <i>best overall response</i> – najlepsza ogólna odpowiedź                                                                                              |
| BSA              | ang. <i>Body Surface Area</i> – powierzchnia ciała                                                                                                          |
| CBR              | ang. <i>clinical benefit rate</i> – wskaźnik korzyści klinicznej                                                                                            |
| CCOD             | ang. <i>clinical cut-off date</i> – data odcięcia danych klinicznych                                                                                        |
| CHF              | ang. <i>congestive heart failure</i> – zastoinowa niewydolność serca                                                                                        |
| ChPL             | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                                        |
| CI               | ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności                                                                                                         |
| C <sub>max</sub> | ang. <i>peak concentration</i> – maksymalne stężenie leku we krwi                                                                                           |
| CR               | ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita                                                                                                         |
| CRC              | ang. <i>colorectal cancer</i> – rak jelita grubego                                                                                                          |
| CTCAE            | ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych                                  |
| CT               | ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa                                                                                                    |
| CUP              | ang. <i>cancer of unknown primary</i> - nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym                                                                      |
| CYP3A            | ang. <i>Cytochrome P450 3A</i> – cytochrom P450                                                                                                             |
| DOIR             | ang. <i>duration of intracranial response</i> – czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej na leczenie                                                      |



| Skrót      | Rozwinięcie                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DOR        | ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie                                                                                                                                                                        |
| ECOD       | ang. <i>enrolment cutoff date</i> – data zakończenia rejestracji                                                                                                                                                                              |
| ECOG       | ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych                                            |
| eCRF       | system eCRF – elektroniczny formularz raportujący, służący do zbierania danych z badaniach klinicznych i obserwacyjnych produktów farmaceutycznych i medycznych                                                                               |
| EDP        | etopozyd + doksorubicyna + cisplatyna                                                                                                                                                                                                         |
| EKG        | Elektrokardiografia                                                                                                                                                                                                                           |
| EMA        | ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska ds. Agencja Leków                                                                                                                                                                          |
| ENT        | Entrektytib                                                                                                                                                                                                                                   |
| FDA        | ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków                                                                                                                                                           |
| FOLFIRINOX | fluorouracil + oksaliplatyna + irynotekan                                                                                                                                                                                                     |
| G-CSF      | ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów                                                                                                                                        |
| GCP        | ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna                                                                                                                                                                                 |
| GIST       | ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i> – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego                                                                                                                                                   |
| GMI        | ang. <i>growth modulation index</i> – wskaźnik skuteczności leczenia wyrażony stosunkiem PFS u chorych stosujących badaną interwencję do TTD u chorych leczonych ostatnią linią leczenia poprzedzającą rozpoczęcie terapii interwencją badaną |
| HR         | ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny                                                                                                                                                                                                    |
| HTA        | ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych                                                                                                                                                                       |
| i.v.       | łac. <i>intravenous</i> – dożylnie                                                                                                                                                                                                            |
| IA         | ang. <i>investigator assessment</i> – ocena badacza                                                                                                                                                                                           |
| ICD-10     | ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych                                                                        |
| ICR        | ang. <i>intracranial complete response</i> – wewnątrzczaszkowa odpowiedź całkowita                                                                                                                                                            |
| IPD        | ang. <i>intracranial progressive disease</i> – progresja wewnątrzczaszkowa                                                                                                                                                                    |
| IPFS       | ang. <i>intracranial progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej                                                                                                                                   |
| IPR        | ang. <i>intracranial partial response</i> – wewnątrzczaszkowa odpowiedź częściowa                                                                                                                                                             |
| ISDi       | ang. <i>intracranial stable disease</i> – wewnątrzczaszkowa stabilizacja choroby                                                                                                                                                              |
| kw         | ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe                                                                                                                                                                                                        |
| LVFE       | ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory                                                                                                                                                               |
| MASC       | ang. <i>mammary analogue secretory carcinoma</i> – rak wydzielniczy analogu sutka                                                                                                                                                             |
| MD         | ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich                                                                                                                                                                                                |
| MeSH       | ang. <i>Medical Subject Headings</i> – nagłówki tematów medycznych                                                                                                                                                                            |
| MRI        | ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny                                                                                                                                                                                 |
| MTD        | Maksymalna tolerowana dawka                                                                                                                                                                                                                   |
| MZ         | Minister Zdrowia                                                                                                                                                                                                                              |

| Skrót        | Rozwinięcie                                                                                                                                                                         |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| n            | liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie                                                                                                                              |
| N            | liczba chorych w grupie                                                                                                                                                             |
| n/d          | nie dotyczy                                                                                                                                                                         |
| n/o          | nie osiągnięto                                                                                                                                                                      |
| NCI CTCAE    | ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu ds. Raka |
| NDRP         | ang. <i>non-small cell lung carcinoma</i> – niedrobnokomórkowy nowotwór płuca                                                                                                       |
| NICE         | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii                                                            |
| non-CRC (GI) | ang. <i>non - colorectal cancer (gastrointestinal)</i> – rak przewodu pokarmowego inny niż rak jelita grubego                                                                       |
| NOS          | <i>not otherwise specified</i> – jeżeli nie zostało to inaczej określone                                                                                                            |
| NTRK         | ang. <i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase</i> – gen kinazy tyrozynowej dla neurotrofin                                                                                          |
| OATP         | ang. <i>organic anion-transporting polypeptide</i> – polipeptyd transportujący aniony organiczne                                                                                    |
| OBS          | okres obserwacji                                                                                                                                                                    |
| OIRR         | ang. <i>intracranial overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowej                                                                                    |
| OR           | ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans                                                                                                                                               |
| ORR          | ang. <i>overall response rate</i> – odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem                                                                                                           |
| OS           | ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite                                                                                                                                  |
| OUN          | ośrodkowy układ nerwowy                                                                                                                                                             |
| OUN-PFS      | czas przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie OUN                                                                                                                           |
| p.o.         | łac. <i>per os</i> – doustnie                                                                                                                                                       |
| P-gp         | glikoproteina P                                                                                                                                                                     |
| PICOS        | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka                                      |
| PD           | ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby                                                                                                                                 |
| PFS          | ang. <i>progression-free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby                                                                                                        |
| PPI          | ang. <i>proton pump inhibitor</i> - inhibitor pompy protonowej                                                                                                                      |
| PR           | ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź                                                                                                                                  |
| PRO          | wyniki zgłaszane przez chorych                                                                                                                                                      |
| PRISMA       | ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz                     |
| PRO          | ang. <i>patient reported outcomes</i> – wyniki zgłaszane przez chorych                                                                                                              |
| PXR          | ang. <i>pregnane X receptor</i> – receptor pregnanu X                                                                                                                               |
| QTc          | skorygowany odstęp QT                                                                                                                                                               |
| RANO         | ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i> – ocena odpowiedzi na leczenie w neuroonkologii                                                                                   |
| RANO-BM      | ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria – Brain Metastases</i> – ocena odpowiedzi w kryteriach neuroonkologicznych dot. przerzutów do mózgu                          |
| RD           | ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka                                                                                                                                        |

| Skrót                 | Rozwinięcie                                                                                                                                                          |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RECIST                | ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe/kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych        |
| RWE                   | ang. <i>real-world evidence</i> – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej                                                                                            |
| SD                    | ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe                                                                                                              |
| SDi                   | ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby                                                                                                                    |
| SAE                   | ang. <i>serious adverse events</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane                                                                                                   |
| STS                   | ang. <i>soft tissue sarcoma</i> – mięsak tkanek miękkich                                                                                                             |
| TEAE                  | ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia                                                                    |
| TRAE                  | ang. <i>treatment related adverse events</i> – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem                                                                            |
| ti                    | ang. <i>title</i> – tytuł                                                                                                                                            |
| tn                    | ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa                                                                                                                              |
| TRK, TRKA, TRKB, TRKC | receptory kinazy receptora tropomyozyny                                                                                                                              |
| TTR                   | ang. <i>time to response</i> – czas do wystąpienia                                                                                                                   |
| URPLWmiPB             | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                                                                                  |
| WHO UMC               | centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków |

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Rozlytrek® (entrektynib) stosowanego w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (*NTRK*) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

### POPULACJA

Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starsi z guzami litymi wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsznany lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie mogłaby skutkować ciężką chorobą oraz którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora *NTRK* oraz dla których nie istnieją zadowalające opcje terapeutyczne.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

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

### INTERWENCJA

Entrektynib (Rozlytrek®)

Dawkowanie zgodne z ChPL Rozlytrek®

*Dorośli*: 600 mg p.o. raz na dobę, kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

*Dzieci i młodzież*: 300 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (BSA) raz na dobę:

- od 1,11 m<sup>2</sup> do 1,50 m<sup>2</sup> BSA – dawka 400mg raz na dobę;
- ≥1,51 m<sup>2</sup> BSA – dawka 600 mg raz na dobę kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Entrektynib jest inhibitorem receptorów tropomiozynowych kinaz tyrozynowych: TRKA, TRKB oraz TRKC (kodowanych przez geny neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej *NTRK* – *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*), kinazy tyrozynowej protoonkogenu *ROS1* (*ROS1*) oraz kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK). Entrektynib hamuje także geny JAK2 i TNK2. Główny aktywny metabolit entrektynibu, M5, wykazuje podobną aktywność w badaniach *in vitro* przeciwko TRK, *ROS1* i ALK.

Białka fuzyjne, które zawierają domeny kinazy TRK, *ROS1* lub ALK, mogą sterować potencjałem nowotworowym poprzez hiperaktywację dalszych szlaków sygnałowych prowadzących do nieograniczonej proliferacji komórek. Entrektynib wykazuje działanie hamujące *in vitro* i *in vivo* linii komórek rakowych pochodzących z wielu typów nowotworów zawierających geny fuzyjne *NTRK*, *ROS1* i ALK.

Entrektytib wykazuje stabilny stosunek stężenia w przypadku bariery krew-mózg oraz wykazuje przeciwnowotworową aktywność *in vivo* u myszy z wewnątrzczaszkową implantacją nowotworowych linii komórkowych TRKA oraz ALK.

## KOMPARATOR

BSC definiowane jako zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych. Szczegółowe omówienie komparatorów zależnie od typu guza litego oraz informacje dotyczące dawkowania poszczególnych leków przedstawiono w rozdziale 5. *Analizy problemu decyzyjnego*.

## PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji (PFS);
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

## METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz)
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)
- Publikacje w językach: polskim, angielskim
- 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)

## BADANIA

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono:

- 4 badania pierwotne – badania *ALKA-372-001*, *STARTRK-1* i *STARTRK-2* (populacja chorych dorosłych) oraz badanie *STARTRK-NG* (populacja pediatryczna);
- opracowania wtórne – 1 publikacja *Chu 2020*;
- publikacje wykorzystane do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i opisu stosunku korzyści do ryzyka – 5 publikacji: *EMA 2020*, *ChPL Rozlytrek®*, *FDA 2022*, *ADRReports 2023* i *WHO UMC 2023*;
- opracowanie *Krebs 2021*, stanowiące uzupełnienie badania *STARTRK-2*, w którym przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy wewnątrzgrupowej;
- [REDACTED].

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS z dnia 7 czerwca 2023 r. na prośbę Agencji przeprowadzono dodatkowo przegląd systematyczny dla opisów pojedynczych przypadków lub serii przypadków, ze względu na brak badań RWE.

Odnaleziono łącznie 22 badania dotyczące chorych z guzami litymi z potwierdzoną obecnością fuzji NTRK, leczonych ENT w ramach praktyki klinicznej:

- opisy pojedynczych przypadków – 18 badań (*Papusha 2021*, *Keddy 2021*, *ab\_Miyachi 2020*, *ab\_Moriasako 2020*, *Goulding 2021*, *Kurozumi 2022*, *Lanman 2021*, *ab\_Kawai 2022*, *Lazzari 2022*, *Salame 2021*, *Beck 2023*, *Damásio 2022*, *Endo 2022*, *Kobayashi 2022*, *Ernst 2022*, *Wu 2023*, *Grogan 2022*, *Meier 2022*);
- opisy serii przypadków – 4 badania (*ab\_Bonevski 2021*, *Mayr 2020*, *Yokota 2023*, *Wong 2020*).





- **mediany TTD i PFS** dla entrektytibu były podobne (9,9 mies. vs 11,2), nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy – HR=1,08 (95% CI 0,6; 1,9) u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii (N=38);
- **wskaźnik GMI** pozwala na bezpośrednie porównanie różnych metod leczenia u tego samego chorego w czasie. W badaniu został zdefiniowany jako stosunek PFS (podczas terapii ENT) do TTD (w czasie stosowania BSC). Za istotną klinicznie przyjęto wartość współczynnika GMI  $\geq 1,3$ .

Wyniki dotyczące GMI podsumowano poniżej:

- **mediana GMI** wyniosła 2,53 u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii (N=38);
- **prawdopodobieństwo osiągnięcia GMI  $\geq 1,3$**  (wynik istotny klinicznie) oraz wyniosło 77% u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii (N=38);
- **częstość osiągnięcia GMI  $\geq 1,3$**  wyniosła 65,8% u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii (N=38). Zbliżone odsetki raportowano również dla wyższych poziomach GMI.

Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji, obejmujące licznieszą populację były zbieżne z wynikami powyżej.

### Populacja pediatryczna

Wyniki kluczowych pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych dla **CCOD 17.09.2020 r. (N=15)** podsumowano poniżej:

- częstość występowania **ORR** wyniosła 60,0%
- **DOR** w przypadku odpowiedzi całkowitej (**CR**) zawierał się w zakresie od 10,2 do 31,2 mies. a w przypadku odpowiedzi częściowej (**PR**) od 3,8 do 14,3 mies.;
- **TTR** w większości przypadków zawierał się w zakresie od 1,7 do 1,9 mies., u jednego chorego TTR wyniósł 3,5 mies.

Wyniki uzyskane w populacji pediatrycznej były na ogół zbieżne z wynikami w populacji dorosłych.

### Opisy pojedynczych przypadków i serii przypadków

Wyniki dotyczące skuteczności są na ogół spójne z wynikami z badań klinicznych. U przeważającej części chorych uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie.

## BEZPIECZEŃSTWO

### Populacja dorosłych

Dane dotyczące bezpieczeństwa oceniane w ramach zintegrowanej analizy badań wskazują, że entrektytib jest dobrze tolerowany i ma profil bezpieczeństwa, który można kontrolować. spośród wszystkich AE zgłoszonych w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa zdecydowana większość wystąpiła w stopniu nasilenia wynoszącym 1.-2. i nie była ciężka. Co więcej, większość AE wymagających interwencji można odpowiednio leczyć poprzez przerwanie podawania dawki

(wstrzymanie dawki), zmniejszenie dawki i/lub leczenie podtrzymujące. Większość zgonów w populacji dorosłych była spowodowana postępowaniem choroby.

Wyniki bezpieczeństwa zgłoszone dla **CCOD 31.08.2020 r. (N=193)** podsumowano poniżej:

- częstość występowania **TRAE o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia** wyniosła 41,5%;
- częstość występowania **TRAE o dowolnym stopniu nasilenia** wyniosła 90,7%;
- częstość występowania **TRAE prowadzących do przerwania leczenia** wyniosła 8,3%;
- częstość występowania **SAE związanych z leczeniem** wyniosła 12,4%;
- częstość występowania **AE o dowolnym stopniu nasilenia** wyniosła 99,5%;
- częstość występowania **AE prawdopodobnie związanych z leczeniem prowadzących do zgonu** wyniosła 2,6%.

Wyniki bezpieczeństwa w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji tj. **CCOD 02.08.2021 r. (N=235)** są zbieżne z wynikami analizy dla wcześniejszej daty odcięcia:

- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania **TRAE prowadzących do przerwania leczenia** wyniosła 7,2%;
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted].

### Populacja pediatryczna

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży było na ogół zgodne z obserwowanym u dorosłych. Żaden z chorych w populacji pediatrycznej nie doświadczył AE o 5. stopniu nasilenia (zgon).

Wyniki bezpieczeństwa zgłoszone dla **CCOD 17.09.2020 r. (N=43)** podsumowano poniżej:

- częstość występowania **TRAE o 3.-4. stopniu nasilenia** wyniosła 53,5%;
- częstość występowania **TRAE o dowolnym stopniu nasilenia** wyniosła 97,7%;
- **AE o dowolnym stopniu nasilenia** zgłoszono u wszystkich chorych;
- częstość występowania **AE o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia** wyniosła 76,7%;
- częstość występowania **AE prowadzących do przerwania leczenia** wyniosła 18,6%;
- nie zgłoszono żadnego **TRAE i AE prowadzącego do zgonu**.

Wyniki bezpieczeństwa w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji [redacted] są zbieżne z wynikami analizy dla wcześniejszej daty odcięcia:

- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted].

### Opisy pojedynczych przypadków i serii przypadków

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa są na ogół spójne z wynikami z badań klinicznych. Większość zgłoszonych zdarzeń miała nasilenie łagodne oraz były to zdarzenia możliwe do opanowania przez redukcję dawki ENT lub wdrożenie leczenia wspomagającego.

## DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie ChPL Rozlytrek®, dokumentu FDA 2022 oraz danych z rekordu WHO UMC i ADRReports. Przedstawione informacje dotyczą zastosowania produktu leczniczego Rozlytrek® u chorych z guzami litymi niezależnie od rodzaju mutacji. Populacje obejmowały nie tylko dorosłych chorych z guzami litymi wykazującymi obecność fuzji *NTRK*, ale także dorosłych chorych bez tej fuzji, dorosłych chorych z NDRP i



rearanżacją genu *ROS1*, a także dzieci (wszystkie młodsze niż opisano we wskazaniu rejestracyjnym).

Na podstawie danych pochodzących z ChPL Rozlytrek® wykazano, że działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej ( $\geq 20\%$ ) były: uczucie zmęczenia, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęk, zawroty głowy, biegunka, nudności, upośledzenie czucia, duszność, niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, ból, zaburzenia poznawcze, wymioty, kaszel i gorączka. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ( $\geq 2\%$ ) były: zakażenie płuc (5,2%), duszność (4,6%), zaburzenia poznawcze (3,8%), płyn w jamie opłucnej (3,0%) oraz złamania (2,4%). Trwałe odstawienie leku ze względu na ciężkie działanie niepożądane zgłoszono u 4,6% chorych.

W dokumencie FDA profil bezpieczeństwa przedstawiony w rozdziale ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rozlytrek®, jest zgodny z opisanym szczegółowo w ChPL.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports i WHO UMC, są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia ENT może prowadzić do wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, oraz zaburzenia żołądka i jelit, a także zaburzenia serca i urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

## WNIOSKI

Częstość występowania guzów litych w populacji zarówno dorosłych, jak i dzieci jest coraz wyższa. Istnieje silna niezaspokojona potrzeba medyczna polegająca na braku dostępu do leczenia mającego na celu wydłużenie czasu przeżycia chorych w sytuacji, w której dostępne aktualnie opcje terapeutyczne zostały wykorzystane. W niniejszej analizie wykazano, że entrektytib w pełni odpowiada na tę potrzebę.

Wewnątrzgrupowa analiza skuteczności entrektytibu względem BSC (badanie Krebs2021 oraz ██████████) wykazała znaczącą przewagę analizowanej interwencji w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych takich jak PFS czy odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie.

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania entrektytibu zarówno w populacji chorych dorosłych, jak również dzieci z guzami litymi, które charakteryzują się obecnością fuzji genów *NTRK* u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie mogłaby skutkować ciężką chorobą oraz którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora *NTRK* oraz dla których nie istnieją zadowalające opcje terapeutyczne.

Analiza skuteczności przeprowadzona dla kluczowych efektów zdrowotnych takich jak ORR i DOR (pierwszorzędowe punkty końcowe) oraz PFS i OS (drugorzędowe punkty końcowe) wykazała wyraźne korzyści ze stosowania entrektytibu – zarówno w populacji ogólnej, jak i u chorych z przerzutami do OUN. Wykazano, że entrektytib przenika barierę krew-mózg a tym samym stanowi skuteczną opcję terapeutyczną u chorych z przerzutami do OUN. Wykazano również, że działanie entrektytibu u chorych od 12. roku życia jest zbieżne z efektami klinicznymi obserwowanymi w populacji dorosłych.

Analiza profilu bezpieczeństwa entrektytibu wykazała że entrektytib jest dobrze tolerowany i ma profil bezpieczeństwa, który można kontrolować. Spośród wszystkich AE zgłoszonych w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa zdecydowana większość wystąpiła w stopniu nasilenia wynoszącym 1.-2. i nie była ciężka. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży było na ogół zgodne z obserwowanym u dorosłych. Warto podkreślić również, że w dłuższym okresie obserwacji nie zaobserwowano występowania nowych, wcześniej nieraportowanych zaburzeń.

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

Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na istotne klinicznie korzyści wynikające z zastosowania leku Rozlytrek®. W związku z powyższym należy go uznać za wysoce skuteczną metodę leczenia w dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu

---

*NTRK*, u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora *NTRK* i dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Rozlytrek® w praktyce klinicznej i objęcie go refundacją w ramach Programu lekowego.

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Rozlytrek® (entrektytib) stosowanego w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (*NTRK*) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

---

---

## 2. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.3.

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
-

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

---

## 3. Przegląd systematyczny

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

### 3.1. Źródła danych

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

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Library.

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa entrektynibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>1</sup> (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

---

<sup>1</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

---

## 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Selekcji dokonało niezależnie dwóch ze wskazanych analityków (██████████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (██) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

## 3.3. Ocena jakości badań

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

Oceny jakości badań jednoramiennych dokonano w skali NICE [Formularz NICE].

W załączniku 10.13 przedstawiono wzory skal.

## 3.4. Strategia wyszukiwania

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

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę Embase i Pubmed,

---

---

przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, dla entrektynibu w leczeniu guzów litych wykazujących obecność fuzji genu *NTRK*, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.5.

---



### 3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

| Kryterium                   | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Kryteria wykluczenia             |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Etap I – bazy główne</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                  |
| <b>Populacja</b>            | Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starsi z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej ( <i>NTRK</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz</li> <li>• którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora <i>NTRK</i>;</li> <li>• dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych.</li> </ul> Charakterystyka populacji docelowej szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. | Niezgodna z kryteriami włączenia |
| <b>Interwencja</b>          | Entrektyrib (Rozlytrek®)<br>Dawkowanie zgodnie z ChPL Rozlytrek®:<br>Dorośli: 600 mg p.o. raz na dobę, kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.<br>Dzieci i młodzież: 300 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała (BSA) raz na dobę: <ul style="list-style-type: none"> <li>• od 1,11 m<sup>2</sup> do 1,50 m<sup>2</sup> BSA – dawka 400mg raz na dobę;</li> <li>• ≥1,51 m<sup>2</sup> BSA – dawka 600 mg raz na dobę;</li> </ul>                                                                                                                       | Niezgodna z kryteriami włączenia |

| Kryterium                                  | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kryteria wykluczenia                                                                                                                  |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                       |
| Komparatory <sup>2</sup>                   | BSC definiowane jako zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych.<br>Szczegółowe omówienie komparatorów zależnie od typu guza litego oraz informacje dotyczące dawkowania poszczególnych leków przedstawiono w rozdziale 5. <i>Analizy problemu decyzyjnego.</i>                       | n/d                                                                                                                                   |
|                                            | Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                       |
| Punkty końcowe                             | Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS;</li> <li>• PFS;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>                                                      | n/d                                                                                                                                   |
| Metodyka                                   | Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz)                                                                                                                                                                                                                                     | Niezgodne z kryteriami włączenia                                                                                                      |
|                                            | Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                       |
|                                            | Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                       |
|                                            | Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       |
|                                            | Publikacje pełnotekstowe<br><u>Komentarz:</u> 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). | Badania nieopublikowane w pełnym tekście, w tym abstrakty konferencyjne dotyczące analiz dla poszczególnych, wybranych podgrup guzów. |
| Publikacje w językach: polskim, angielskim | Publikacje w językach innych niż polski, angielski                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                       |
| <b>Etap IIa – strona EMA</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                       |
| Populacja                                  | Jak w bazach głównych.                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Niegodny z założonymi.                                                                                                                |
| Interwencja                                | Jak w bazach głównych.                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Niegodny z założonymi.                                                                                                                |
| Komparator                                 | Jak w bazach głównych.                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Niegodny z założonymi.                                                                                                                |
| Punkty końcowe                             | Jak w bazach głównych.                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.                                            |
| Metodyka                                   | Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.                                                                                                                                                                                                                           | Niegodne z założonymi.                                                                                                                |

<sup>2</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

| Kryterium                                                            | Kryteria włączenia                                                             | Kryteria wykluczenia                                                         |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                      | Publikacje w językach: polskim i angielskim                                    | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.                       |
| <b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b> |                                                                                |                                                                              |
| Populacja                                                            | Jak w bazach głównych.                                                         | Niezgodny z założonymi.                                                      |
| Interwencja                                                          | Jak w bazach głównych.                                                         | Niezgodny z założonymi.                                                      |
| Komparator                                                           | n/d                                                                            | n/d                                                                          |
| Punkty końcowe                                                       | Profil bezpieczeństwa.                                                         | Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. |
| Metodyka                                                             | Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji. | Inne niż wymienione.                                                         |
|                                                                      | Publikacje w językach: polskim i angielskim.                                   | Publikacje w językach innych niż polski i angielski.                         |

### 3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 783 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 248 publikacji i rekordów w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 15 publikacji, w tym:

- 4 badania pierwotne – badania *ALKA-372-001*, *STARTRK-1* i *STARTRK-2* (6 publikacji: *Demetri 2022*, *Demetri 2022\_suppl*, *ab. konf. Krzakowski 2022*, *EMA 2020*<sup>3</sup>, *Doebele 2020* i *Doebele 2020a*<sup>4</sup>) oraz badanie *STARTRK-NG* (publikacja *Desai 2022*);
- opracowania wtórne – 1 publikacja [Chu 2020];
- publikacje wykorzystane do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i opisu stosunku korzyści do ryzyka – 5 publikacji [EMA 2020, ChPL Rozlytrek®, FDA 2022, ADRReports 2023 i WHO UMC 2023];

<sup>3</sup> publikacja *EMA 2020* posłużyła zarówno do oceny skuteczności, jak i oceny stosunku korzyści do ryzyka

<sup>4</sup> publikacje *Doebele 2020* i *Doebele 2020a* wykorzystano wyłącznie do opisu charakterystyki badań pierwotnych

- dodatkowe opracowanie *Krebs 2021*, stanowiące uzupełnienie badania *STARTRK-2*, w którym przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy wewnątrzgrupowej;
- [REDACTED].

Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego zakończonego badania klinicznego, które nie zostało opublikowane dla entrektynibu stosowanego w analizowanej populacji chorych.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano opracowanie *Krebs 2021*, które umożliwiło porównanie efektów terapeutycznych BSC (komparator zbiorczy) i ENT. W analizie wykorzystano zebrane retrospektywnie dane z trwającego, otwartego, jednoramiennego badania *STARTRK-2* prowadzonego w populacji chorych dorosłych z guzami litymi wykazującymi fuzję NTRK. Celem badania *Krebs 2021* było porównanie skuteczności entrektynibu względem ostatniej stosowanej przez uczestników badania terapii systemowej. Porównanie przeprowadzono za pomocą porównania wewnątrzgrupowego (ang. *inpatient comparisons*), stanowiącego alternatywę dla badań z tradycyjną grupą kontrolną, w tym badań RCT, które aktualnie nie są dostępne. Zaimplementowanie takiego porównania ma kilka istotnych zalet, przede wszystkim jego wyniki są bardziej wiarygodne niż zestawienie danych z różnych badań.

Co więcej, wszyscy chorych mieli potwierdzoną obecność fuzji NTRK. Dodatkowo, zastosowanie analizy wewnątrzgrupowej niweluje problem heterogeniczności metodyki i populacji, który mógłby wystąpić w przypadku zwykłego zestawienia danych. [REDACTED]

[REDACTED] Badania pierwotne dla terapii systemowych, są zależne od umiejscowienia guza. Większość chemioterapii stosowana jest w praktyce klinicznej od dawna, dlatego też populacje leczone BSC (komparator zbiorczy) nie mogły być analizowane pod kątem obecności fuzji genu NTRK, bowiem rutynowa diagnostyka w kierunku fuzji tych genów, nawet obecnie, wciąż nie jest standardową praktyką. [REDACTED]

Zasadność podejścia przyjętego w raporcie HTA, można poprzeć także stanowiskiem CADTH. W dokumencie dotyczącym zasadności finansowania ENT, podkreślono, że nie jest możliwe przeprowadzenie sensownego porównania ze względu na rzadkość występowania fuzji NTRK (ok. 1% wszystkich guzów litych), niewielką liczbę chorych uczestniczących w badaniach oraz heterogenną początkową charakterystykę demograficzną. CADTH zwróciło uwagę, że w analizie wewnątrzgrupowej (opracowanie Krebs 2021, które wykorzystano do porównania ENT z komparatorem zbiorczym) przedstawiono wyniki dla wskaźnika GMI. Wskaźnik ten pozwala na bezpośrednie porównanie różnych metod leczenia u tego samego chorego w czasie. GMI ma wysokie znaczenie kliniczne dla chorych, ponieważ zazwyczaj postrzegają oni nowe leczenie jako skuteczne, gdy odczuwają korzyści przez dłuższy czas niż w przypadku poprzedniej linii leczenia. Jak podkreślono w dokumencie CADTH, wskaźnik GMI umożliwia zmniejszenie obaw odnośnie heterogeniczności populacji, w tym cech demograficznych innych niż typ nowotworu.

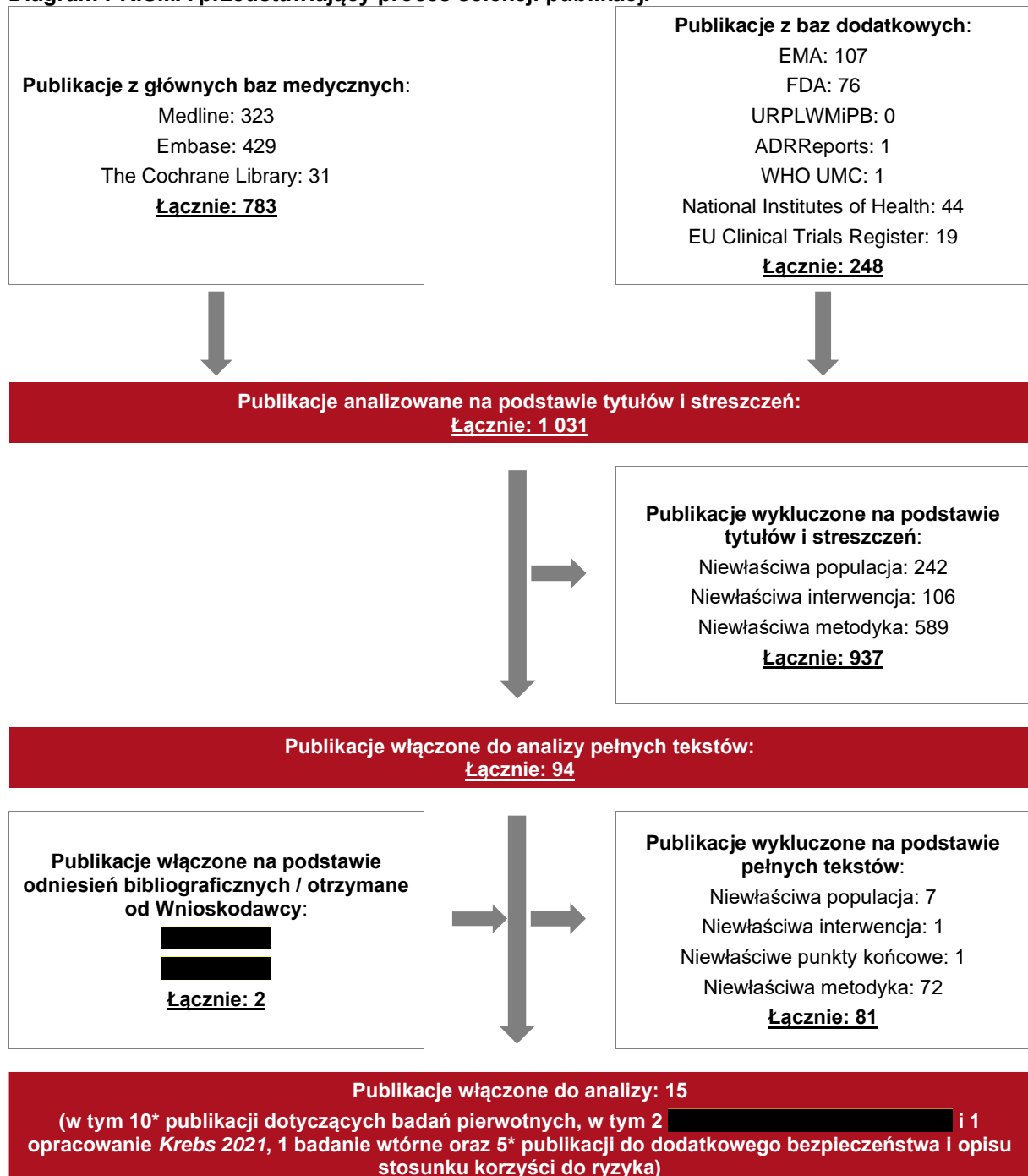
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>5</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.12.

---

<sup>5</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

**Rysunek 1.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



\*publikacja EMA 2020 posłużyła zarówno do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, jak i oceny stosunku korzyści do ryzyka

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS z dnia 7 czerwca 2023 r., na prośbę Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego.

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego do analizy włączono dwa dokumenty [redacted] abstrakt konferencyjny *Cho 2023* [redacted]

W publikacji *Cho 2023* przedstawiono wyniki analizy zbiorczej badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1* i *STARTRK-2* dla podgrupy chorych z NDRP. Wyniki zaprezentowano w załączniku 10.3 jako uzupełnienie do niniejszego raportu.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w ramach aktualizacji przeglądu głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,98 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.12.

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja**



---

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS z dnia 7 czerwca 2023 r. na prośbę Agencji przeprowadzono dodatkowo przegląd systematyczny dla opisów pojedynczych przypadków lub serii przypadków, ze względu na brak badań RWE.

W wyniku przeglądu systematycznego dla opisów pojedynczych przypadków lub serii przypadków do analizy włączono łącznie 22 badania dotyczące chorych z guzami litymi z potwierdzoną obecnością fuzji NTRK, leczonych ENT w ramach praktyki klinicznej (*Papusha 2021, ab\_Bonevski 2021, Keddy 2021, ab\_Miyachi 2020, ab\_Moriasako 2020, Mayr 2020, Goulding 2021, Kurozumi 2022, Lanman 2021, ab\_Kawai 2022, Yokota 2023, Lazzari 2022, Salame 2021, Beck 2023, Damásio 2022, Endo 2022, Kobayashi 2022, Ernst 2022, Wu 2023, Wong 2020, Grogan 2022, Meier 2022*).

Analizę skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wraz z przedstawieniem wyników poszczególnych chorych omówiono w rozdziale 6.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w ramach aktualizacji przeglądu głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,98 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.12.

---



**Rysunek 3.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – przegląd systematyczny dla opisów pojedynczych lub serii przypadków**



### 3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 opracowanie wtórne (publikacja Chu 2020) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań).

Wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego oraz jego pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 10.610.6 i 10.710.7.

### 3.6.2. Badania pierwotne

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla entrektynibu odnaleziono łącznie 4 badania obejmujące populację wnioskowaną: *ALKA-372-001*, *STARTRK-1* i *STARTRK-2* prowadzone wśród dorosłych chorych oraz *STARTRK-NG* obejmujące populację pediatryczną.

#### 3.6.2.1. Populacja dorosłych

Badania *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2* to eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte (oraz koszykowe w przypadku *STARTRK-2*) badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi z obecnością fuzji w genach *TRK A/B/C*, *ROS1* lub *ALK*.

Do zbiorczej analizy skuteczności włączono dorosłych chorych z guzami litymi wykazującymi obecność fuzji genu *NTRK* w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, z chorobą mierzalną przy użyciu kryteriów RECIST (wersja 1.1), którzy zostali poddani obserwacji kontrolnej trwającej co najmniej 6 lub co najmniej 12 miesięcy od przyjęcia pierwszej dawki produktu leczniczego Rozlytrek® i którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TRK, w tym chorych ze zmianami w OUN przed rozpoczęciem leczenia, stosujących entrektynib w poszczególnych dawkach. Analiza ta opierała się o dane pochodzące z badań: *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2*.

Wyniki zintegrowanej analizy skuteczności ww. badań przedstawiono zależnie od daty odjęcia danych (CCOD) dla:

- **150 chorych – CCOD: 02.08.2021 r.**, mediana okresu obserwacji: 30,6 mies. (95% CI: 27,8; 37,4) – w oparciu o *ChPL Rozlytrek®, ab. konf. Krzakowski 2022* oraz XXXXXXXXXX

██████████. Analiza obejmowała chorych z ≥12-miesięcznym okresem obserwacji od pierwszej planowanej oceny guza;

- **121 chorych – CCOD: 31.08.2020 r.**, mediana okresu obserwacji: 25,8 mies. (zakres: 0,0; 48,8) – w oparciu o publikacje *Demetri 2022* oraz *Demetri 2022\_suppl*. Analiza obejmowała chorych z ≥12-miesięcznym okresem obserwacji od pierwszej planowanej oceny guza;
- **74 chorych – CCOD: 31.10.2018 r.**; mediana okresu obserwacji: 14,2 mies. (zakres: 0,1; 29,7) – w oparciu o publikacje *Demetri 2022\_suppl* oraz ██████████

██████████. Analiza obejmowała chorych z ≥6-miesięcznym okresem obserwacji od pierwszej planowanej oceny guza.

Dane dla 150 dorosłych chorych są danymi zebranymi do 2 sierpnia 2021 roku. Uczestnikami badań byli chorzy w wieku od 21 do 88 lat (mediana 58,5 lat), w dobrym stanie sprawności (większość chorych ECOG 0 lub 1) oraz w większości uprzednio poddani co najmniej 1 linii leczenia. Dane te zawierają kompleksowe wyniki zgromadzone dla dużej populacji chorych.

Populacja oceniana w ramach bezpieczeństwa entrektynibu była większa niż populacja oceniana, w której oceniono skuteczność analizowanej interwencji, ponieważ obejmowała chorych z badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2*, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku (niezależnie od okresu obserwacji od pierwszej planowanej oceny guza). Dane z tych badań zostały zebrane i przeanalizowane zbiorczo w ramach zintegrowanej populacji bezpieczeństwa.

Wyniki zintegrowanej analizy bezpieczeństwa ww. badań przedstawiono zależnie od daty odcięcia danych (CCOD) dla:

- **235 chorych – CCOD: 02.08.2021 r.**, mediana okresu obserwacji: 30,6 mies. (95% CI: 27,8; 37,4) – w oparciu o publikacje *ab. Konf. Krzakowski 2022* oraz ██████████
- **193 chorych – CCOD: 31.08.2020 r.**, mediana okresu obserwacji: 25,8 mies. (zakres: 0,0; 48,8) – w oparciu o publikacje *Demetri 2022* oraz *Demetri 2022\_suppl*.

Dane dla zbiorczej analizy skuteczności przedstawione w dokumencie EMA obejmowały wyniki uzyskane w najkrótszym okresie obserwacji – CCOD 31.05.2018 r. dla N=54 oraz wyniki z CCOD 31.10.2018 r. dla N=74, które przedstawiono w niniejszej analizie na podstawie publikacji pełnotekstowej *Demetri 2022* (uznanej jako publikacja nadrzędna). Dopuszczono możliwość ekstrakcji z *EMA 2020* wyłącznie w przypadku gdy dane nie zostały opublikowane w *Demetri 2022* i dotyczyły kluczowych punktów końcowych tj. ORR, CBR, DOR, PFS, OS).

W przypadku zbiorczej analizy bezpieczeństwa uwzględniono dane dla najliczniejszych populacji, uzyskane w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji. Nie uwzględniono danych dla CCOD: 31.10.2018 r. lub starszych. Jako że, w publikacji *Demetri 2022* przedstawiono dane dla 113 chorych, dla CCOD: 31.10.2018 r. mediana okresu obserwacji: 14,2 mies. (zakres: 0,1; 29,7), ze względu na znacznie krótszy okres obserwacji i mniejszą liczbę chorych odstępiono od ekstrakcji tych danych.

**Nadrzędne źródło wyników analizy zbiorczej wyników pochodzących z badań ALKA-372-001, STARTRK 1, STARTRK-2 stanowiła publikacja *Demetri 2022* oraz [REDACTED]. Ponadto, jako nadrzędne przyjęto wyniki dla najliczniejszej populacji i/lub najdłuższego okresu obserwacji dla danego punktu końcowego.**

W związku z tym, że dane dla 150 chorych zostały opublikowane w postaci abstraktu (*ab. konf. Krzakowski 2022*) lub [REDACTED], analiza została rozszerzona o wyniki dla populacji N=121 (*Demetri 2022*). W analizie przedstawiono dodatkowo wyniki dla populacji chorych N=74 (*Demetri 2022\_suppl*), ponieważ stanowiły one podstawę do rejestracji entrektynibu w Unii Europejskiej oraz umożliwiły ocenę zmiany korzyści klinicznych w czasie.

### **Analiza wewnątrzgrupowa w oparciu o badanie STARTRK-2**

Zidentyfikowano również wtórną analizę wewnątrzgrupową (ang. *inpatient comparisons*) opublikowaną w badaniu *Krebs 2021*, do której włączono chorych z potwierdzoną fuzją NTRK uczestniczących w badaniu STARTRK-2. Wyniki przedstawiono w zależności od CCOD dla:

- **71 chorych – CCOD: 31.10.2018 r.**, mediana okresu obserwacji 14,2 mies. (zakres: 0,1; 29,7)<sup>6</sup> – w oparciu o publikację *Krebs 2021*, wśród których wyróżniono podgrupę chorych nieleczonych wcześniej terapią systemową (N=20) oraz chorych leczonych wcześniej terapią systemową (N=51). W przypadku podgrupy chorych uprzednio leczonych, wyróżniono dwie kohorty, tj. chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszym leczeniu (N=38) oraz chorych bez udokumentowanej progresji po wcześniejszym leczeniu (N=13);

<sup>6</sup> Dla podanej daty odcięcia danych, mediana okresu obserwacji analizy zbiorczej obejmującej 74 chorych w badaniach ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 wynosi 14,2 (zakres: 0,1; 29,7)

### 3.6.2.2. Populacja pediatryczna

W populacji pediatrycznej z zewnątrzczaszkowymi guzami litymi lub pierwotnymi guzami OUN wykazującymi fuzję genu *NTRK* uwzględniono dane z wielkośrodkowego, otwartego, jednoramiennego badania fazy I/II: **STARTRK-NG**.

Wyniki analizy skuteczności przedstawiono dla **15 chorych** w 2 okresach obserwacji:

- **CCOD: 17.09.2020 r.**, mediana okresu obserwacji 26,4 mies. (95% CI 12,9; 31,3) – w oparciu o publikację *Desai 2022*.

W analizie skuteczności uwzględniono 15 chorych z fuzją *NTRK*, natomiast ze względu na brak dostępnych wyników dla analizy bezpieczeństwa wyłącznie w podgrupie chorych z fuzją genu *NTRK* wyniki przedstawiono dla populacji całkowitej (obejmującej chorych z fuzją *NTRK* oraz mutacjami *ROS1*, *ALK*).

Wyniki zależnie od CCOD przedstawiono dla:

- **43 chorych – CCOD: 17.09.2020 r.**, mediana okresu obserwacji 26,4 mies. (95% CI 12,9; 31,3) – w oparciu o publikację *Desai 2022*.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2* oraz *STARTRK-NG* została przedstawiona w załączniku, rozdział 10.8. Szczegółowa charakterystyka opracowania *Krebs 2021* została przedstawiona w załączniku 0.

### 3.6.2.3. Skrócona charakterystyka badań pierwotnych

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

| Badanie      | Typ badania                                                                                                        | Ocena wiarygodności                                                                               | Okres obserwacji                                                                                                                                                                                                       | Populacja                                                                                                               | Liczebność populacji                                                                                                                                                                              | Interwencja                                                                                                                                                              | Leczenie wspomagające                                                                                                                                      |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALKA-372-001 | Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, krajowe, otwarte, fazy I.                                  | Skala NICE: 7/8 (brak sformułowania, że chorzy byli włączani kolejno)<br>Klasyfikacja AOTMiT: IID | Mediana okresu obserwacji dla analizy zbiorczej badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 wynosił:<br>Dla CCOD: 02.08.2021 r.: 30,6 mies.<br>Dla CCOD: 31.08.2020 r.: 25,8 mies.<br>Dla CCOD: 31.10.2018 r.: 14,2 mies. | Dorośli chorzy na miejscowo zaawansowane lub przerzutowe guzy łite z obecnością fuzji w genach TRK A/B/C, ROS1 lub ALK. | Chorzy z fuzją genu <i>NTRK</i> :<br>ALKA-372-001<br>N=1<br>STARTRK-1<br>N=2<br>STARTRK-2:<br>N=147 (CCOD 02.08.2021 r.)<br>N=118 (CCOD: 31.08.2020 r.)<br>N=71 (CCOD 31.10.2018 r.) <sup>7</sup> | Entrektynib w dawce zależnej od schematu leczenia (co najmniej jedna dawka entrektynibu zalecana w badaniu fazy II wynosząca 600 mg), podawany w cyklach 4-tygodniowych* | Leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwwymiotne, leki przeciwbiegunkowe, kortykosteroidy, G-CSF, leki zobojętniające kwas żołądkowy, paliatywna radioterapia* |
| STARTRK-1    | Badanie jednoramienne, eksperymentalne, międzynarodowe, otwarte, fazy I.                                           |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                            |
| STARTRK-2    | Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, międzynarodowe otwarte, fazy II.                           |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                            |
| STARTRK-NG   | Badanie jednoramienne, eksperymentalne, nierandomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy I/II i II. | Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)                              | Dla CCOD 17.09.2020 r. mediana 26,4 mies. (95% CI: 12,9; 31,3)<br>Dla CCOD 02.08.2021 r. mediana 33,5 mies.                                                                                                            | Chorzy pediatryczni z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej                               | Podgrupa chorych z obecnością fuzji <i>NTRK</i> obejmowała 15 chorych.                                                                                                                            | Entrektynib podawany doustnie z pożywieniem, raz dziennie w cyklach 28-dniowych*                                                                                         | Nie wskazano                                                                                                                                               |

<sup>7</sup> W zbiorczej analizie bezpieczeństwa z 3 badań łącznie uwzględniono 235 (CCOD: 2.08.2021 r.) i 193 (CCOD: 31.08.2020 r.)

| Badanie | Typ badania | Ocena wiarygodności      | Okres obserwacji       | Populacja                                                             | Liczebność populacji | Interwencja | Leczenie wspomagające |
|---------|-------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------|-----------------------|
|         |             | Klasyfikacja AOTMiT: IID | (95% CI: 23,23; 43,10) | kinazy tyrozynowej ( <i>NTRK</i> ) i oporni na wcześniejsze leczenie. |                      |             |                       |

\*szczegółowy opis dawkowania i leczenia wspomagającego zamieszczono w Rozdziale 10.8.

\*\*analiza obejmowała wszystkich chorych włączonych do analizy skuteczności w badaniu *STARTRK-2* w przypadku oceny ORR, dla pozostałych punktów końcowych (PFS, TTD, GMI) uwzględniono wyłącznie chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii, tj. dla CCOD 31.10.2018 r. N=38, a dla CCOD 2.08.2021 r. N=78

Należy zaznaczyć, że w ramach pierwotnego przeglądu systematycznego odnaleziono opracowanie wtórne *Iannantuono 2022*, które jednak ostatecznie nie zostało włączone do analizy. Przeważającą część populacji włączonej, tj. ponad 80% stanowili chorzy leczeni larotrekty nibem. Ponadto, wnioski przedstawiono dla populacji leczonej inhibitorami kinazy receptora tropomiozyny, tj. łącznie dla entrektynibu i larotrekty nibu. Należy podkreślić, że w hierarchii danych naukowych, zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine, opisy przypadków bazujące na obserwacjach lekarza prowadzącego, które jednak prawie nigdy nie pozwalają sformułować wniosków o związkach przyczynowo-skutkowych są znacznie niższej jakości niż badania eksperymentalne i mają niższą wiarygodność.

Jednak, na prośbę Agencji, w analizie uwzględniono opisy pojedynczych przypadków i serii przypadków chorych z fuzją NTRK leczonych entrektynibem poza badaniami klinicznymi, ze względu na brak innych dowodów oceniających wnioskowaną interwencję w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Odnaleziono łącznie 22 badania dotyczące chorych z guzami litymi z potwierdzoną obecnością fuzji NTRK, leczonych ENT w ramach praktyki klinicznej:

- opisy pojedynczych przypadków – 18 badań (*Papusha 2021, Keddy 2021, ab\_Miyachi 2020, ab\_Moriasako 2020, Goulding 2021, Kurozumi 2022, Lanman 2021, ab\_Kawai 2022, Lazzari 2022, Salame 2021, Beck 2023, Damásio 2022, Endo 2022, Kobayashi 2022, Ernst 2022, Wu 2023, Grogan 2022, Meier 2022*);
- opisy serii przypadków – 4 badania (*ab\_Bonevski 2021, Mayr 2020, Yokota 2023, Wong 2020*).



---

#### 3.6.2.4. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 10.8. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

W niniejszej analizie w przypadku populacji dorosłych uwzględniono zarówno punkty końcowe raportowane w analizie zbiorczej (wyniki łączne z badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1* i *STARTRK-2*) jak również punkty końcowe przedstawione dla analizy wewnątrzgrupowej chorych z badania *STARTRK-2* (opracowanie *Krebs 2021*).

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

---

**Tabela 3.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2, STARTRK-NG i publikacji Krebs 2021**

| Punkt końcowy                         | Badanie                                                            | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kierunek zmian                                                                                    | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Skuteczność</b>                    |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) | STARTRK-1<br>STARTRK-2<br>STARTRK-NG<br>ALKA-372-001<br>Krebs 2021 | <p>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR, ang. <i>objective response rate</i>) definiowano jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową odpowiedzią (PR). W badaniach STARTRK-1, STARTRK-2, STARTRK-NG, ALKA-372-001 i publikacji Krebs 2021 analizę ORR wykonano na podstawie oceny niezależnej, zaślepionej komisji (wg kryteriów RECIST 1.1).</p> <p>W badaniach STARTRK-1, STARTRK-2 i ALKA-372-001 ocenę wszystkich zidentyfikowanych miejsc zmienionych chorobowo (w tym mózgu, jeśli dotyczy) zostały wykonane za pomocą CT lub MRI pod koniec cyklu 1. (po 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia) i co następne 2 cykle (co 8 tyg.).</p> <p>W badaniu STARTRK-NG oceny dokonywano <math>\geq 28</math> dni po odnotowaniu początkowej odpowiedzi. Badania fizykalne i rutynowe badania laboratoryjne przeprowadzano co tydzień podczas cyklu 1., co 2 tygodnie podczas cykli 2.-6. oraz na początku każdego kolejnego cyklu. Elektrokardiogramy były wykonywane podczas badań przesiewowych, przed i po pierwszej dawce w cyklu 1., przed dawką w cyklu 1., w 22 dniu i w 1. dniu cykli 2.-6. oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>W badaniu Krebs 2021 w przypadku wcześniejszych terapii odpowiedź została oceniona przez lekarza prowadzącego i zarejestrowana w elektronicznym formularzu opisu przypadku.</p> | Im większa częstość i im większe prawdopodobieństwo wystąpienia ORR, tym skuteczniejsze leczenie. | <p>ORR wpływa na PFS, czyli istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Odpowiedź na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. Zaletą tego punktu końcowego jest możliwość szybkiej oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji, co pozwala na ograniczenie czasu trwania badania i czasu obserwacji, a ponadto, w porównaniu z OS, nie wymaga dużej liczby chorych biorących udział w badaniu. Dodatkowo w badaniach jednoramiennych odpowiedź na leczenie jest jedynym punktem końcowym, który można w sposób wiarygodny zinterpretować [Mushti 2018].</p> <p>Odsetek uzyskania odpowiedzi wynoszący co najmniej 30% uznano za istotny klinicznie [Doebele 2019].</p> |

| Punkt końcowy                    | Badanie                                                            | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kierunek zmian                                                                      | Istotność kliniczna |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Najlepsza ogólna odpowiedź (BOR) | STARTRK-1<br>STARTRK-2<br>STARTRK-NG<br>ALKA-372-001               | Najlepsza ogólna odpowiedź (BOR ang. <i>best overall response</i> ) definiowana jest jako najlepsza, potwierdzona odpowiedź odnotowana od początku badania do zakończenia leczenia. W ramach BOR oceniano CR, PR, SDi i PD, odpowiedź niekompletną lub brak progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.                        | Im wyższa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym skuteczniejsze leczenie. |                     |
| Odpowiedź całkowita (CR)         | STARTRK-1<br>STARTRK-2<br>Krebs 2021<br>STARTRK-NG<br>ALKA-372-001 | CR definiowana jest jako ustąpienie wszystkich zmian docelowych oraz redukcja zajętych węzłów chłonnych w osi krótkiej (docelowych lub niedocelowych) do wymiaru <10 mm.<br>W badaniu STARTRK-NG CR oceniano przy użyciu kryteriów specyficznych dla konkretnej jednostki chorobowej (≥28 dni po odnotowaniu początkowej odpowiedzi). | Im większa częstość występowania CR tym skuteczniejsze leczenie.                    |                     |
| Odpowiedź częściowa (PR)         | STARTRK-1<br>STARTRK-2<br>Krebs 2021<br>STARTRK-NG                 | PR definiowana jest jako zmniejszenie sumy średnic zmian docelowych o co najmniej 30% w porównaniu z początkową sumą średnic zmian docelowych.<br>W badaniu STARTRK-NG PR oceniano przy użyciu kryteriów specyficznych dla konkretnej jednostki chorobowej (≥28 dni po odnotowaniu początkowej odpowiedzi).                           | Im większa częstość występowania PR tym skuteczniejsze leczenie.                    |                     |
| Stabilizacja choroby (SDi)       | STARTRK-1<br>STARTRK-2<br>Krebs 2021<br>STARTRK-NG<br>ALKA-372-001 | SDi stwierdza się, jeśli nie spełniono kryteriów odpowiednich dla PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej sumy średnic odnotowanej w czasie badania.                                                                                                                                                                                 | Interpretacja zależna od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD).   |                     |

| Punkt końcowy                                               | Badanie                                                            | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kierunek zmian                                                                                            | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Progresja choroby (PD)                                      | STARTRK-1<br>STARTRK-2<br>STARTRK-NG<br>Krebs 2021<br>ALKA-372-001 | PD definiowana jest jako wzrost sumy średnic zmian docelowych o $\geq 20\%$ i o co najmniej 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia (uwzględnia się także wartość w momencie rozpoczęcia badania). Pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian jest również uważane za progresję choroby.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Im większa częstość występowania PD tym niższa skuteczność leczenia.                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Czas trwania odpowiedzi (DOR)                               | STARTRK-1<br>STARTRK-2<br>STARTRK-NG<br>ALKA-372-001               | Czas trwania odpowiedzi (DOR ang. <i>duration of response</i> ) zdefiniowano jako czas od pierwszej daty zidentyfikowania odpowiedzi (CR lub PR) na leczenie do daty wystąpienia progresji choroby potwierdzonej radiograficznie wg oceny BICR (STARTRK-NG) lub wg kryteriów RECIST 1.1, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.<br>Do oszacowania mediany DOR wykorzystano metodę Kaplana-Meiera.<br>W badaniu STARTRK-NG DOR przedstawiono dla najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR) dla poszczególnych chorych.<br>W analizie przedstawiono także czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (DOIR). | Im dłuższa mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie tym wyższa skuteczność leczenia.                  | DOR oraz TTR są zwykle oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe we wczesnych etapach badań klinicznych w onkologii, w których skuteczność jest oceniana przez BOR i przedstawiana jako ORR.<br>Ze względu na fakt, że na podstawie ORR nie można wnioskować o trwałości odpowiedzi i czasie do wystąpienia odpowiedzi, DOR i TTR są źródłem istotnych informacji. Zazwyczaj zarówno DOR, jak i TTR są częścią charakterystyki produktu, jeżeli lek otrzymuje dopuszczenie do obrotu w oparciu o ocenę ORR [Weber 2022].<br>Wskaźnik czasu trwania odpowiedzi może być oceniany w badaniach jednoramiennych, ponadto wymaga mniejszej populacji i krótszego czasu oceny niż w przypadku OS. Czas trwania odpowiedzi na leczenie zależy od działania leku, a nie naturalnej historii choroby [Roever 2016]<br>DOR oraz TTR wpływają na PFS, czyli istotny klinicznie punkt końcowy.<br>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie dla obydwu wskaźników. |
| Czas do wystąpienia (TTR) najlepszej odpowiedzi na leczenie | STARTRK-NG                                                         | Czas do wystąpienia (TTR, ang. <i>time to response</i> ) najlepszej odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako czas od pierwszej dawki do udokumentowania obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) wg oceny BICR.<br>TTR przedstawiono dla najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR) dla poszczególnych chorych.<br>Do oszacowania mediany TTR wykorzystano metodę Kaplana-Meiera.                                                                                                                                                                                                                                                                              | Im krótsza mediana czasu do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie tym wyższa skuteczność leczenia |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Punkt końcowy                                               | Badanie                                                        | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Kierunek zmian                                                                                                                                                      | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)</p> | <p>STARTRK-1<br/>STARTRK-2<br/>Krebs 2021<br/>ALKA-372-001</p> | <p>W badaniach STARTRK-1, STARTRK-2 oraz ALKA-372-001 czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS ang. <i>profession-free survival</i>) zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do pierwszej, udokumentowanej progresji choroby (PD) lub zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze).</p> <p>W publikacji Krebs 2021 PFS zdefiniowano jako czas od pierwszej dawki ENT do pierwszego udokumentowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu, z powodu jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.</p> <p>Analizę PFS we wszystkich badaniach wykonano na podstawie oceny niezależnej komisji lub oceny badacza.</p> | <p>Im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie.</p> | <p>PFS jest punktem końcowym odnoszącym się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. <i>morbidity</i>), a zatem jest klinicznie istotnym punktem końcowym [AOTMiT 2016].</p> <p>Czas przeżycia wolny od progresji choroby jest coraz częściej stosowany jako ważny, a nawet pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych u chorych z guzami litymi. Ocena PFS obejmuje zarówno aspekty praktyczne (krótszy czas do określonej liczby zdarzeń w porównaniu z innymi punktami końcowymi) jak i kliniczne (mniejszy wpływ kolejnej terapii w porównaniu do OS i bardziej istotne w przypadku leków celowanych w porównaniu do ORR) [Korn 2013].</p> <p>PFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych i jest jednym z najczęściej ocenianych w analizie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych.</p> <p>PFS jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii niż OS, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych [Władysiuk 2014].</p> <p>Ocena PFS obejmuje wystąpienie zgonów, a zatem może być skorelowana z przeżyciem całkowitym. Ponadto wymaga mniejszego rozmiaru próby i krótszego okresu obserwacji w porównaniu z badaniami dotyczącymi przeżycia [FDA 2018].</p> <p>Na podstawie analizy wyników różnych typów guzów stwierdzono, że względna poprawa o 25% i bezwzględny wzrost o 2,5 miesiąca w przypadku PFS w porównaniu z osiągniętym przy standardowym leczeniu świadczy o klinicznie istotnej poprawie wyniku [Kumar 2016].</p> |

| Punkt końcowy                                 | Badanie                                                     | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kierunek zmian                                                               | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czas do przerwania leczenia (TTD)             | <i>Krebs 2021</i>                                           | Czas do przerwania leczenia (TTD, ang. <i>time to discontinuation</i> ) zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia ENT/wcześniejszą terapią systemową do zakończenia leczenia ENT/wcześniejszą terapią systemową z jakiegokolwiek przyczyny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Im dłuższy czas do przerwania leczenia tym skuteczniejsze leczenie.          | TTD może być ściśle powiązany z PFS, ogólnie przyjętym punktem końcowym w badaniach klinicznych w onkologii. Ze względu na fakt, że tradycyjne miary skuteczności, takie jak obiektywny odsetek odpowiedzi i PFS według kryteriów RECIST, są rzadko - jeśli w ogóle - mierzone w rutynowej opiece nad chorymi na raka, TTD może być potencjalnym pragmatycznym punktem końcowym w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE, ang. <i>real-world evidence</i> ) [Blumenthal 2019]. |
| Stosunek PFS do TTD (GMI)                     | <i>Krebs 2021</i>                                           | GMI (ang. <i>growth modulation index</i> ) zdefiniowano jako stosunek PFS (po zmianie leczenia na ENT) do TTD (po wcześniejszej terapii systemowej).<br>Wskaźnik GMI wykorzystuje się do oceny korzyści klinicznych uzyskiwanych z zastosowania terapii celowanych wybranych na podstawie profilowania molekularnego u chorych z zaawansowanym rakiem opornym na leczenie. Pozwala on na bezpośrednie porównanie różnych metod leczenia u tego samego chorego w czasie. GMI ma wysokie znaczenie kliniczne dla chorych, ponieważ zazwyczaj postrzegają oni nowe leczenie jako skuteczne, gdy odczuwają korzyści przez dłuższy czas niż w przypadku poprzedniej linii leczenia. | Im większa wartość GMI tym skuteczniejsze leczenie.                          | Wskaźnik skuteczności leczenia wyrażony stosunkiem PFS u chorych stosujących badaną interwencję do TTD u chorych leczonych ostatnią linią leczenia poprzedzającą rozpoczęcie terapii interwencją badaną.<br>Wynik GMI $\geq 1,3$ został uznany za istotny klinicznie [ <i>Krebs 2021</i> ]. GMI $> 1,33$ wiąże się ze istotnie statystyczną poprawą OS [Cousin 2013].                                                                                                                   |
| Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)            | <i>STARTRK-1</i><br><i>STARTRK-2</i><br><i>ALKA-372-001</i> | Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR, ang. <i>clinical benefit rate</i> ) zdefiniowano jako odsetek chorych z CR, PR lub SDi po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki entrektynibu. Ocenę przeprowadziła niezależna, zaślepiona komisja zgodnie z kryteriami RECIST 1.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Im większa częstość występowania CBR tym skuteczniejsze leczenie.            | Odsetek uzyskania odpowiedzi wynoszący co najmniej 30% uznano za istotny klinicznie [Doebele 2019].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (OIRR) | <i>STARTRK-1</i><br><i>STARTRK-2</i><br><i>ALKA-372-001</i> | Analizę obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (OIRR ang. <i>objective intracranial response rate</i> ) wykonano u chorych z mierzalnymi zmianami w OUN na początku badania. Ocenę przeprowadziła niezależna,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Im większa częstość oraz dłuższy czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej, |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Punkt końcowy                                                       | Badanie                                | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kierunek zmian                                                                                                                                                       | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     |                                        | zaślepią komisja zgodnie z kryteriami RANO (guzy pierwotne) oraz kryteriami RECIST 1.1 lub RANO-BM (ang. <i>Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria – Brain Metastases</i> – ocena odpowiedzi w kryteriach neuroonkologicznych dot. przerzutów do mózgu) (przerzuty do OUN).<br>W badaniach oceniano również czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (DOIR ang. <i>duration of intracranial response</i> ). | tym skuteczniejsze leczenie.                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Najlepsza ogólna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (BIOR)                 | STARTRK-1<br>STARTRK-2<br>ALKA-372-001 | Najlepsza ogólna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (BIOR ang. <i>best intracranial overall response</i> ) definiowana jest jako najlepsza, potwierdzona odpowiedź odnotowana od początku badania do zakończenia leczenia.<br>W ramach BIOR mierzono: ICR, IPR, ISD, IPD, niepełną odpowiedź wewnątrzczaszkową lub brak progresji wewnątrzczaszkowej.                                                                        |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie OUN (OUN-PFS) | STARTRK-1<br>STARTRK-2<br>ALKA-372-001 | Czas przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych z mierzalnymi zmianami w obrębie OUN zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do progresji choroby potwierdzonej radiologicznie zgodnie z kryteriami RANO/RANO-BM lub do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze).                                                                      | Im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie OUN, im mniejsza częstość występowania progresji choroby w obrębie OUN tym skuteczniejsze leczenie. | Przeżycie chorych po wystąpieniu przerzutów do mózgu mierzy się w tygodniach lub miesiącach, niezależnie od typu histologicznego, wielkości, liczby czy miejsca rozprzestrzeniania się guzów.<br>W związku z powyższym punkty końcowe związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby w obrębie OUN należy uznać za istotne kliniczne.                         |
| Całkowite przeżycie (OS)                                            | STARTRK-1<br>STARTRK-2<br>ALKA-372-001 | OS zdefiniowano jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do zgonu (z dowolnej przyczyny).                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, im większe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oraz im mniejsza częstość występowania zgonów,                            | W badaniach klinicznych w onkologii OS jest nazywany złotym standardem, ponieważ nie podlega stronniczości w ocenie – zgon jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem [Tinazzi 2013].<br>Długotrwały okres obserwacji niezbędny do zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń w celu sformułowania wniosków dotyczących |



| Punkt końcowy       | Badanie          | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Kierunek zmian                                                                                                                                                                                                                                                     | Istotność kliniczna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>tym skuteczniejsze leczenie.</p>                                                                                                                                                                                                                                | <p>istotności statystycznej stanowi jeden z głównych ograniczeń tego punktu końcowego. Ponadto dłuższy okres obserwacji na większych próbach chorych może wiązać się ze stosowaniem kolejnych terapii nowotworowych, które mogą mieć potencjalny wpływ na ocenę OS. W związku z tym wynik OS może nie być bezpośrednio związany z badaną interwencją, gdyż chorzy po wystąpieniu progresji choroby mogą otrzymywać różne schematy terapeutyczne, inne niż badana terapia. Analiza OS wymaga prowadzenia dłuższej obserwacji niż inne punkty końcowe [Anagnostou 2017].</p> <p>Na podstawie analizy wyników różnych typów guzów stwierdzono, że względna poprawa o 25% i bezwzględny wzrost o 2,5 miesiąca w przypadku OS w porównaniu z osiągniętym przy standardowym leczeniu świadczy o klinicznie istotnej poprawie wyniku [Kumar 2016]</p> |
| <p>Jakość życia</p> | <p>STARTRK-2</p> | <p>W badaniu STARTRK-2 wyniki dotyczące jakości życia oceniono wykorzystując 3 kwestionariusze EORTC: QLQ-C30, QLQ-LC13 i QLQ-CR29.</p> <p>Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 ocenia jakość życia w chorobie nowotworowej. Zawiera pięć skal oceniających:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, pamięci i koncentracji, funkcjonowania społecznego;</li> <li>• trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból;</li> <li>• skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia.</li> </ul> <p>Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu, duszności, bezsenność, zaparcia, biegunka</p> | <p>W kwestionariuszach EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 i QLQ-CR29 uzyskanie wyższego wyniku dla skal funkcjonalnych oraz skali ogólnego stanu zdrowia oznacza wyższą jakość życia, natomiast im wyższy wynik w skalach objawowych, tym nasilenie objawów jest większe.</p> | <p>Minimalna istotna różnica dla EORTC QLQ-C30 zgodnie z przyjętym standardem sugeruje zmianę <math>\geq 10</math> punktów jako klinicznie istotną dla wszystkich skal. MID różniły się w zależności od skali, poprawy/pogorszenia, porównania wewnątrz/pomiędzy grupami i typu nowotworu. Nowsze dane sugerują, że zależnie od typu nowotworu, minimalna klinicznie istotna różnica została zdefiniowana jako zmiana w zakresie od 5 do 10 punktów [Musoro 2023].</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |



| Punkt końcowy                | Badanie                                                                       | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kierunek zmian                                                                                                             | Istotność kliniczna                                                                                                        |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                                                                               | <p>oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby. Na pytania, które zawarte są w kwestionariuszu, badani udzielają odpowiedzi w 4-stopniowej skali (1 - wcale, 2 - trochę, 3 - znacznie, 4 - bardzo) oceniającej natężenie analizowanego parametru. Wyjątek stanowią dwa ostatnie pytania kwestionariusza, które dotyczą ogólnej oceny stanu zdrowia oraz ogólnej jakości życia, gdzie zastosowano skalę 7-stopniową [Jurys 2022].</p> <p>EORTC-QLQ-LC13 oraz EORTC-QLQ-CR29 są to moduły kwestionariusza EORTC przeznaczone dla chorych na odpowiednio raka płuca (LC13) i raka jelita grubego (CR29), służące do oceny nasilenia objawów specyficznych dla danego rodzaju nowotworu w 4-stopniowej skali [Polański 2016, Stępień 2014].</p> <p>Statystyczne opracowywanie kwestionariuszy EORTC powinno odbywać się ściśle według wytycznych. Na początku oblicza się współczynnik surowy dla każdej ze skal, a następnie przeprowadza się transformację liniową współczynnika tak, aby mieścił się w przedziale punktowym od 0 do 100 [Jurys 2022].</p> |                                                                                                                            |                                                                                                                            |
| <p>Profil bezpieczeństwa</p> | <p>STARTRK-1<br/>STARTRK-2<br/>STARTRK-NG<br/>Krebs 2021<br/>ALKA-372-001</p> | <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2021] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. good clinical practice – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z badanym lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> | <p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p> |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|---------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
|               |         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>• 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>• 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>• 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. – śmiertelny.</li> </ul> </li> </ul> <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> <p>W badaniach <i>STARTRK-1</i>, <i>STARTRK-2</i>, <i>ALKA-372-001</i> zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z NCI CTCAE v4.0 i najnowszej wersji MedDRA v.21.0. Wszystkie AEs zgłoszone w okresie raportowania (w tym 30 dni po ostatniej dawce leku) traktowano jako TEAEs.</p> <p>Do analizy bezpieczeństwa włączono 134 chorych z NDRP, przy czym część chorych stosowała wcześniej inhibitory TKI. Populacja oceniania w ramach bezpieczeństwa była znacznie większa</p> |                |                     |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|---------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
|               |         | <p>niż populacja oceniana w ramach skuteczności, ponieważ obejmowała 47 chorych z okresem obserwacji &lt;12 miesięcy, 27 chorych uprzednio stosujących inhibitory <i>ROS1</i>, 3 chorych z wynikiem w skali ECOG <math>\geq 2</math> oraz 1 chorego z obecnością biomarkera wykluczającego z oceny skuteczności.</p> <p>Zgony, które nastąpiły w czasie 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku, zdefiniowano jako zgony zaistniałe w trakcie badania.</p> <p>W analizie przedstawiono także liczbę zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu dla 209 chorych.</p> <p>Informacje o zdarzeniach niepożądanych oraz próbki laboratoryjne pobierano podczas wybranych wizyt – w 1. i 15. dniu cyklu 1-3 oraz w 1. dniu cyklu 4. i w każdym kolejnym cyklu.</p> <p>W badaniu <i>STARTRK-NG</i> zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z NCI CTCAE v4.03 lub kryteriami specyficznymi dla neuropatii obwodowej w populacji pediatrycznej. Obserwację dla bezpieczeństwa prowadzono do 25-35 dni po ostatniej dawce ENT.</p> |                |                     |

### 3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 spośród wskazanych analityków (██████████) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w Analizie problemu decyzyjnego [APD Rozlytrek®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 10.14);
- dane były ekstrahowane w taki sposób, że nadrzędne były wyniki dla najliczniejszej populacji i/lub najdłuższego dostępnego obecnie dla danego punktu końcowego okresu obserwacji;
- w analizie uwzględniono dane, które posłużyły do rejestracji entrektytibu w Unii Europejskiej, tj. dla CCOD 31.10.2018 r. (N=74);
- w przypadku, gdy podano wyniki w postaci procentowej bez miejsc po przecinku, wartości  $n$  obliczano na podstawie podanych odsetków, zaokrąglając je do najbliższej wartości procentowej, która odpowiadała podanemu przez autorów odsetkowi (ale nie wyższej niż ta liczba całkowita);
- punkty końcowe opisane w badaniach jako PFS i TTP (ang. *time to progression*) ze względu na spójną definicję traktowano jako tożsame;
- punkty końcowe opisane w badaniach jako PFS i TTD ze względu na brak istotnej statystycznie różnicy między krzywymi (HR zawierał 1) uznano za tożsame;
- punkty końcowe opisane w badaniach jako obiektywna odpowiedź na leczenie i ogólna odpowiedź na leczenie (odpowiednio *objective response rate* i *overall response rate*) ze względu na spójną definicję traktowano jako tożsame;
- nie ekstrahowano danych dla najkrótszego okresu obserwacji i jednocześnie najmniejszej liczby chorych – CCOD 31.05.2018 r. (N=54);
- w przypadku wyników skuteczności dla CCOD 31.10.2018 r. (N=74) jako nadrzędne źródło traktowano publikację *Demetri 2022*, w związku z czym odstąpiono od ekstrakcji wyników skuteczności z dokumentu *EMA 2020* (dopuszczono możliwość ekstrakcji z *EMA 2020* wyłącznie w przypadku gdy dane nie zostały opublikowane w *Demetri 2022* i dotyczyły kluczowych punktów końcowych tj. ORR, CBR, DOR, PFS, OS);

- w przypadku danych dotyczących bezpieczeństwa ekstrahowano dane dla najdłuższego okresu obserwacji CCOD 2.08.2021 r. (N=150). W celu uzupełnienia analizy przedstawiono dodatkowo dane dla CCOD 31.08.2020 r. (N=193).

## 3.8. Analiza statystyczna

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

Badania *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2* i *STARTRK-NG* to jednoramienne, wieloośrodkowe otwarte badania obejmujące chorych z guzami litymi.

Ze względu na metodykę ww. badań analiza statystyczna była ograniczona. W przypadku odpowiedzi na leczenie ocenianej przez BICR przedstawiono podsumowanie liczby chorych, odsetka oraz odpowiadających mu dwustronnych przedziałów ufności (CI) 95% Cloppera-Pearsona. Wszystkie mediany i prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od zdarzenia dla punktów końcowych określonych jako *time-to-event*, tj. DOR, PFS i OS oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Autorzy wskazali, że do wszystkich analiz statystycznych zastosowany został SAS (wersja 9.3 lub nowsza).

### 3.8.2. Badanie *Krebs 2021*

W badaniu *Krebs 2021* wykorzystano wskaźnik GMI zdefiniowany jako stosunek przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla ENT do czasu do przerwania leczenia (TTD) w ramach ostatniej wcześniejszej terapii. Wynik  $GMI \geq 1,3$  wskazuje na istotną klinicznie skuteczność entrektynibu. Analizy dodatkowe dotyczyły TTD i wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) dla ENT i wcześniejszych terapii.

W przypadku braku daty rozpoczęcia lub zakończenia leczenia, zastosowano konserwatywną metodę imputacji – brakujące daty rozpoczęcia terapii imputowano jako najwcześniejszą możliwą datę (np. 1 stycznia lub pierwszy dzień miesiąca), a brakujące daty zakończenia wcześniejszej terapii imputowano jako najpóźniejszą możliwą datę (np. 31 grudnia, koniec miesiąca lub początek przyjmowania ENT). W przypadku grupy chorych, którzy stosowali terapię systemową przed rozpoczęciem leczenia ENT, dostępne dane dotyczące metod i dat oceny były zbyt ograniczone, aby wiarygodnie określić TTP, dlatego też zdecydowano o przedstawieniu TTD. Chorzy otrzymujący terapię ENT, byli oceniani dla TTD, natomiast

---

chorzy, u których nie doszło do progresji choroby/zgonu zostali ocenzeni dla PFS. Odpowiedzi i PFS dla ENT oceniano na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Dla wcześniejszych terapii odpowiedź była oceniana przez lekarza prowadzącego i zapisywana w systemie eCRF<sup>8</sup>. Estymator Kaplana-Meiera został użyty do analizy mediany TTD dla grupy ENT/wcześniejszej terapii systemowej oraz mediany PFS dla ENT w grupie chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii. Analizę Kaplana-Meiera dla GMI przeprowadzono z uwzględnieniem cenzurowania.

W analizie przedstawiono wyniki dla hazardu względnego (HR). Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego, tj. prawdopodobieństwa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych). Ponadto wyniki przedstawiono również jako częstość występowania oraz mediana (zakres lub 95% CI).

---

<sup>8</sup> elektroniczny formularz raportujący, służący do zbierania danych z badaniach klinicznych i obserwacyjnych produktów farmaceutycznych i medycznych

---

## 4. Ocena skuteczności

### 4.1. Ocena skuteczności entrektynibu na podstawie zbiorczej analizy badań jednoramiennych w populacji dorosłych

Na podstawie zbiorczej analizy wyników z badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2* przeprowadzono ocenę skuteczności entrektynibu stosowanego w populacji dorosłych chorych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (*NTRK*).

Badania *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2*<sup>9</sup> to wielkośrodkowe, otwarte, jednoramienne badania fazy I/II, które prowadzono w populacji chorych z guzami litymi. Do zbiorczej analizy włączono chorych stosujących entrektynib, którzy spełnili następujące kryteria: cytologicznie lub histologicznie potwierdzony, przerzutowy lub lokalnie zaawansowany *NTRK*-dodatni guz lity, stan sprawności wg skali ECOG  $\leq 2$ , mierzalna choroba wg kryteriów RECIST oraz brak wcześniejszej terapii inhibitorami TRK.

W poniższym opracowaniu wyników należy przyjąć, że oceny zmian w obrębie OUN na początku badania i w czasie badania dokonywał zaślepiiony, niezależny komitet zgodnie z kryteriami RECIST, o ile nie wskazano inaczej.

W ramach analizy skuteczności możliwe było uwzględnienie dwóch podgrup chorych:

- chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) na początku badania;
- chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania.

Jako nadrzędne źródło danych dla danego punktu końcowego traktowano dane dla najliczniejszej populacji. Analiza dla liczniejszej populacji odpowiada również najdłuższej dacie odcięcia, a więc są to dane o najwyższej wiarygodności.

---

<sup>9</sup> badanie *STARTRK-2* było dodatkowo badaniem koszykowym

Dane dla 150 chorych zostały opublikowane w postaci abstraktu (*ab. konf. Krzakowski 2022*) lub obejmują [REDACTED]. Dodatkowo, analiza została rozszerzona o wyniki dla populacji N=121 (publikacja pełnotekstową *Demetri 2022* wraz z suplementem *Demetri 2022\_suppl*). W analizie przedstawiono również wyniki dla N=74, ponieważ stanowiły one podstawę do rejestracji entrektytibu w Unii Europejskiej oraz umożliwiły ocenę zmiany korzyści klinicznych w czasie.

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

- 150 chorych: 02.08.2021 r., 30,6 mies. (95% CI: 27,8; 37,4);
- 121 chorych: 31.08.2020 r., 25,8 mies. (zakres: 0,0; 48,8);
- 74 chorych: 31.10.2018 r.; 14,2 mies. (zakres: 0,1; 29,7).

W zależności od daty odcięcia wymagany był inny, minimalny okres obserwacji i wynosił on dla CCOD 02.08.2021 r. i 31.08.2020 r. co najmniej 12 miesięcy, a dla CCOD 31.10.2018 r. co najmniej 6 miesięcy.

W części głównej analizy zaprezentowano wyniki dla populacji całkowitej oraz w podgrupach chorych zależnie od obecności przerzutów do OUN na początku badania (obecność vs brak). W zależności od źródła danych zaprezentowano wyniki w podgrupie chorych, gdzie zmiany do OUN na początku badania oceniał BICR lub IA<sup>10</sup>. Dodatkowo dla podgrupy chorych z obecnością zmian w OUN przedstawiono wyniki w podgrupach chorych ze zmianami mierzalnymi vs ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi.

Dane dla podgrupy chorych z obecnością przerzutów do OUN są istotnym aspektem terapii. W kontekście zmian w OUN należy zwrócić uwagę na obecność bariery krew mózg, która pełni rolę ochronną, ograniczając ruch składników komórkowych i substancji rozpuszczonych między krążeniem systemowym a mózgiem, ale także wpływa na skuteczność środków terapeutycznych stosowanych w przypadku chorych z przerzutami do mózgu. Przerzuty do mózgu mogą być skutecznie leczone za pomocą leków celowanych, mających zdolność od przekraczania tej bariery, co obecnie pozostaje przedmiotem wielu badań, ponieważ wiele

---

<sup>10</sup> BICR – Zaślepiiony Niezależny Centralny Komitet Oceniający (ang. *Blinded Independent. Central Review*); IA – ocena wg badacza (ang. *investigator assessment*)



leków nie posiada tej zdolności. Entrektynib wykazuje stabilny stosunek stężenia w przypadku bariery krew-mózg, co ma szczególne znaczenie w leczeniu chorych z przerzutami do OUN.

Analizę uzupełniono dodatkowo o wyniki zależnie od typu nowotworu.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie punktów końcowych w ramach następujących kategorii:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS);
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia (wyłącznie u chorych z badania *STARTRK-2*).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### **4.1.1. Przeżycie całkowite**

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

##### **4.1.1.1. Czas przeżycia całkowitego**

Na podstawie danych dla najdłuższego okresu CCOD: 02.08.2021 r. (**N=150**) przedstawionych w *ab. konf. Krzakowski 2022* wykazano, że mediana OS u chorych leczonych ENT wyniosła 37,1 mies.

Z kolei mediana OS dla wcześniejszych dat odcięcia wynosiła 33,8 mies. Dla CCOD 31.08.2020 r. (**N=121**) oraz 23,9 mies. dla CCOD 31.10.2018 r. (**N=74**). Równocześnie należy zaznaczyć, że różnica pomiędzy danymi zebranymi dla 150, 121 oraz 74 chorych obserwowana w dolnej granicy przedziału ufności wskazuje na poprawę wyniku w czasie.

Analiza danych przeprowadzona w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność przerzutów do OUN na początku badania wskazuje na wysoką aktywność analizowanej interwencji w obrębie OUN. W przypadku najdłuższego okresu obserwacji, tj. CCOD: 02.08.2021 r. (**N=150**) [REDACTED]. Z kolei dla CCOD 31.08.2020 r. (**N=121**) [REDACTED] wskazano, że mediana OS wynosiła 19,9 mies. i 37,1 mies. odpowiednio u chorych z przerzutami do OUN i u chorych bez przerzutów do OUN.

Analiza OS zależnie od typu nowotworu wykazała, że najdłuższy OS (mediana powyżej 20 mies.) obserwowano u chorych z guzami neuroendokrynnymi, guzami ginekologicznymi, rakiem dróg żółciowych i rakiem trzustki. Medianę OS powyżej 15 mies. obserwowano w przypadku raka tarczycy (ogółem), raka piersi (ogółem), mięsaków (ogółem) i raka jelita grubego.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Czas przeżycia całkowitego (OS) na podstawie zbiorczej analizy wyników badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2**

| Badanie <sup>11</sup><br>(publikacja)    | Punkt końcowy | Mediana OBS/<br>Liczba chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                                          | ENT                         |     |  |
|------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----|--|
|                                          |               |                                                                |                                                                                   | Mediana<br>(95% CI) [mies.] | N   |  |
| <b>Czas przeżycia całkowitego (OS)</b>   |               |                                                                |                                                                                   |                             |     |  |
| <i>ab. konf.<br/>Krzakowski<br/>2022</i> | OS            | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./ <b>N=150</b>    | Ogółem                                                                            | 37,1 (27,2; n/o)            | 150 |  |
| <i>Demetri 2022</i>                      |               | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>    |                                                                                   | 33,8 (23,4; 46,4)           | 121 |  |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>            |               | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>     |                                                                                   | 23,9 (16,0; n/o)            | 74  |  |
|                                          |               |                                                                |                                                                                   |                             |     |  |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>            |               | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>    | Chorzy z przerzutami do<br>OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg BICR  | 19,9 (7,9; n/o)             | 19  |  |
|                                          |               |                                                                | Chorzy bez przerzutów do<br>OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg BICR | 37,1 (23,9; n/o)            | 102 |  |
| <i>Demetri 2022</i>                      |               |                                                                | Chorzy z przerzutami do<br>OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg IA    | 19,9 (7,9; n/o)             | 26  |  |
|                                          |               |                                                                | Chorzy bez przerzutów do<br>OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg IA   | 37,1 (23,9; n/o)            | 95  |  |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>            |               | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>     | Chorzy z przerzutami do<br>OUN na początku badania*                               | 14,3 (5,9; n/o)             | 19  |  |
|                                          |               |                                                                | Chorzy bez przerzutów do<br>OUN na początku badania*                              | n/o (16,8; n/o)             | 55  |  |

<sup>11</sup> zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK 2

| Badanie <sup>11</sup><br>(publikacja)                             | Punkt końcowy  | Mediana OBS/<br>Liczba chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                  | ENT                         |    |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|----|
|                                                                   |                |                                                                |                                                           | Mediana<br>(95% CI) [mies.] | N  |
| <b>Czas przeżycia całkowitego (OS) zależnie od typu nowotworu</b> |                |                                                                |                                                           |                             |    |
| <i>Demetri 2022</i>                                               | OS             | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121            | Mięsaki (ogółem)                                          | 18,7 (14,5; n/o)            | 26 |
|                                                                   |                |                                                                | Rak ślinianek (MASC)                                      | n/o (n/o; n/o)              | 24 |
|                                                                   |                |                                                                | NDRP (ogółem)                                             | n/o (20,8; n/o)             | 22 |
|                                                                   |                |                                                                | Rak tarczycy (ogółem)                                     | 19,9 (14,5; n/o)            | 13 |
|                                                                   |                |                                                                | Rak jelita grubego                                        | 16,0 (10,8; 37,1)           | 10 |
|                                                                   |                |                                                                | Rak piersi (ogółem)                                       | 19,2 (5,1; n/o)             | 7  |
|                                                                   |                |                                                                | Guzy neuroendokrynne                                      | 40,5 (28,6; 40,5)           | 5  |
|                                                                   |                |                                                                | Rak trzustki                                              | 22,0 (11,2; 30,7)           | 4  |
|                                                                   |                |                                                                | CUP                                                       | 14,3 (n/o; n/o)             | 3  |
|                                                                   |                |                                                                | Guzy ginekologiczne                                       | 39,3 (32,1; 46,4)           | 2  |
|                                                                   |                |                                                                | Nowotwory głowy i szyi                                    | n/o (n/o; n/o)              | 2  |
|                                                                   |                |                                                                | Rak dróg żółciowych                                       | 23,4 (n/o; n/o)             | 1  |
|                                                                   |                |                                                                | Nowotwór układu pokarmowego (inny niż rak jelita grubego) | n/o (n/o; n/o)              | 1  |
| Neuroblastoma                                                     | 0,1 (n/o; n/o) | 1                                                              |                                                           |                             |    |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                                         | OS             | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74             | Mięsak                                                    | 16,8 (10,6; 20,9)           | 16 |
|                                                                   |                |                                                                | NDRP                                                      | 14,9 (5,9; n/o)             | 13 |
|                                                                   |                |                                                                | MASC                                                      | n/o (n/o; n/o)              | 13 |
|                                                                   |                |                                                                | Rak tarczycy                                              | n/o (8,7; n/o)              | 7  |
|                                                                   |                |                                                                | Rak jelita grubego                                        | 16,0 (2,4; n/o)             | 7  |
|                                                                   |                |                                                                | Rak piersi (ogółem)                                       | 23,9 (5,1; 23,9)            | 6  |
|                                                                   |                |                                                                | Guzy neuroendokrynne                                      | n/o (n/o; n/o)              | 4  |
|                                                                   |                |                                                                | Rak trzustki                                              | 13,4 (11,2; n/o)            | 3  |
|                                                                   |                |                                                                | Guzy ginekologiczne                                       | n/o (n/o; n/o)              | 2  |
|                                                                   |                |                                                                | Rak dróg żółciowych                                       | n/o (n/o; n/o)              | 1  |
|                                                                   |                |                                                                | Nowotwór układu pokarmowego (inny niż rak jelita grubego) | n/o (n/o; n/o)              | 1  |
|                                                                   |                |                                                                | Neuroblastoma                                             | 0,1 (n/o; n/o)              | 1  |

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

#### 4.1.1.2. Częstość występowania zgonów

Częstość występowania zgonów ogółem wśród chorych leczonych ENT wyniosła ██████████

██████████, ok. 39% dla CCOD: 31.08.2020 r. (N=121) i ok. 32% dla CCOD: 31.10.2018 r. (N=74).

Analiza w podgrupach wykazała wyższy odsetek zgonów w podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania w porównaniu z chorymi, u których tych przerzutów nie zidentyfikowano, tj. [REDACTED] oraz odpowiednio ok. 42% vs ok. 38% dla CCOD: 31.08.2020 r. (N=121).

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
**Częstość występowania zgonów na podstawie zbiorczej analizy wyników badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2**

| Badanie*<br>(publikacja)     | Punkt końcowy | Mediana OBS/<br>Liczba chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                         | ENT                    |     |
|------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|-----|
|                              |               |                                                                |                                                  | n (%)                  | N   |
| Częstość występowania zgonów |               |                                                                |                                                  |                        |     |
|                              | Zgony         | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121            | Ogółem                                           | 47 <sup>^</sup> (38,8) | 121 |
| Demetri<br>2022_suppl        |               |                                                                | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania  | 11 (42,3)              | 26  |
|                              |               |                                                                | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania | 36 (37,9)              | 95  |
| Demetri<br>2022_suppl        |               |                                                                | Ogółem                                           | 24 (32,4)              | 74  |
|                              |               |                                                                | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania  | 9 (47,4)               | 19  |
|                              |               |                                                                | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania | 15 (27,3)              | 55  |

\*zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2

<sup>^</sup>Łączna liczba zgonów w podgrupie chorych z przerzutami i bez przerzutów do OUN na początku badania

#### 4.1.1.3. Prawdopodobieństwo przeżycia

Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego, 9-miesięcznego, 12-miesięcznego oraz 18-miesięcznego przeżycia wśród chorych leczonych entrektynibem było wysokie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**

[Redacted text]

[Redacted table content]

## 4.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu

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

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

Zarówno dla CCOD: 02.08.2021 r. (N=150), jak i CCOD: 31.08.2020 r. (N=121) mediana PFS wyniosła 13,8 mies. i była dłuższa względem tej obserwowanej dla CCOD: 31.10.2018 r. (N=74), wynoszącej 11,8 mies.

Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji przeprowadzona w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność przerzutów do OUN na początku udziału w badaniu wskazuje na wysoką skuteczność analizowanej interwencji. Dla CCOD: 31.08.2020 r. (N=121) u chorych z przerzutami do OUN mediana PFS wyniosła 11,7 mies., a u chorych bez przerzutów do OUN 13,8 mies. [REDACTED]

Analiza PFS dla CCOD: 31.08.2020 r. (N=121) zależnie od typu nowotworu wykazała, że najdłuższy PFS (mediana >15 mies.) obserwowano u chorych z nowotworem układu pokarmowego (innym niż rak jelita grubego), guzami ginekologicznymi, rakiem tarczycy (ogółem) i guzami neuroendokrynnymi. Medianę PFS >10 mies. obserwowano w przypadku NDRP (ogółem), raka trzustki, raka dróg żółciowych, raka piersi (ogółem) i mięsaków (ogółem).

Dla CCOD: 31.10.2018 r. (N=74) mediana czasu IPFS dotycząca zmian wewnątrzczaszkowych, oceniana w podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania, wyniosła 8,9 mies. (chorzy ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi) oraz 10,1 mies. (chorzy ze zmianami mierzalnymi). W dłuższym okresie obserwacji odnotowano wydłużenie IPFS, zarówno u chorych ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi, jak i u chorych ze zmianami mierzalnymi do odpowiednio 10,1 mies. vs 19,9 mies. dla CCOD 31.08.2020 r. (N=121) [REDACTED]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.

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

| Badanie* (publikacja)                                              | Punkt końcowy | Ocena                                                      | Mediana OBS/<br>Liczba chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                                       | ENT                         |     |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----|
|                                                                    |               |                                                            |                                                                |                                                                                | Mediana<br>(95% CI) [mies.] | N   |
| <b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS)</b> |               |                                                            |                                                                |                                                                                |                             |     |
| <i>ab. konf. Krzakowski 2022</i>                                   | PFS           | BICR                                                       | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./ <b>N=150</b>    | Ogółem                                                                         | 13,8 (10,1; 20,0)           | 150 |
| <i>Demetri 2022</i>                                                |               | BICR                                                       | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>    |                                                                                | 13,8 (10,1; 19,9)           | 121 |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                                          |               | BICR                                                       | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>     |                                                                                | 11,2 (8,0; 15,7)            | 74  |
|                                                                    |               |                                                            |                                                                |                                                                                |                             |     |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                                          |               | BICR                                                       | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>    | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg BICR  | 11,7 (5,1; 30,3)            | 19  |
|                                                                    |               |                                                            |                                                                | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg BICR | 13,8 (10,2; 20,4)           | 102 |
| <i>Demetri 2022</i>                                                |               |                                                            |                                                                | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg IA    | 11,7 (4,7; 30,2)            | 26  |
|                                                                    |               |                                                            |                                                                | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg IA   | 13,8 (10,2; 20,8)           | 95  |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                                          | BICR          | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b> | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania                | 6,7 (4,5; n/o)                                                                 | 19                          |     |
|                                                                    |               |                                                            | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania               | 13,7 (10,1; 16,0)                                                              | 55                          |     |

| Badanie* (publikacja)                                                                         | Punkt końcowy  | Ocena | Mediana OBS/<br>Liczba chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                  | ENT                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|----|
|                                                                                               |                |       |                                                                |                                                           | Mediana<br>(95% CI) [mies.] | N  |
| <b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) zależnie od typu nowotworu</b> |                |       |                                                                |                                                           |                             |    |
| <i>Demetri 2022</i>                                                                           | PFS            | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>    | Mięsaki (ogółem)                                          | 10,1 (6,3; 13,7)            | 26 |
|                                                                                               |                |       |                                                                | Rak ślinianek (MASC)                                      | n/o (13,8; n/o)             | 24 |
|                                                                                               |                |       |                                                                | NDRP (ogółem)                                             | 14,9 (6,5; 30,4)            | 22 |
|                                                                                               |                |       |                                                                | Rak tarczycy (ogółem)                                     | 19,9 (6,5; 33,8)            | 13 |
|                                                                                               |                |       |                                                                | Rak jelita grubego                                        | 2,8 (1,9; 16,0)             | 10 |
|                                                                                               |                |       |                                                                | Rak piersi (ogółem)                                       | 10,1 (5,1; n/o)             | 7  |
|                                                                                               |                |       |                                                                | Guzy neuroendokrynne                                      | 15,6 (0,9; n/o)             | 5  |
|                                                                                               |                |       |                                                                | Rak trzustki                                              | 12,8 (6,2; 17,5)            | 4  |
|                                                                                               |                |       |                                                                | CUP                                                       | 7,2 (4,4; 10,0)             | 3  |
|                                                                                               |                |       |                                                                | Guzy ginekologiczne                                       | 27,4 (13,7; 41,2)           | 2  |
|                                                                                               |                |       |                                                                | Nowotwory głowy i szyi                                    | n/o (17,6; n/o)             | 2  |
|                                                                                               |                |       |                                                                | Rak dróg żółciowych                                       | 12,0 (n/o; n/o)             | 1  |
|                                                                                               |                |       |                                                                | Nowotwór układu pokarmowego (inny niż rak jelita grubego) | 30,0 (n/o; n/o)             | 1  |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                                                                     | PFS            | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>     | Neuroblastoma                                             | 0,1 (n/o; n/o)              | 1  |
|                                                                                               |                |       |                                                                | Mięsak                                                    | 10,1 (6,5; 11,2)            | 16 |
|                                                                                               |                |       |                                                                | NDRP                                                      | 14,9 (4,7; n/o)             | 13 |
|                                                                                               |                |       |                                                                | MASC                                                      | n/o (7,7; n/o)              | 13 |
|                                                                                               |                |       |                                                                | Rak tarczycy                                              | 11,8 (6,5; n/o)             | 7  |
|                                                                                               |                |       |                                                                | Rak jelita grubego                                        | 2,4 (1,0; 16,0)             | 7  |
|                                                                                               |                |       |                                                                | Rak piersi (ogółem)                                       | 10,1 (5,1; n/o)             | 6  |
| Guzy neuroendokrynne                                                                          | n/o (0,9; n/o) | 4     |                                                                |                                                           |                             |    |



| Badanie* (publikacja)                                                                           | Punkt końcowy | Ocena | Mediana OBS/<br>Liczba chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                                                                    | ENT                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----|
|                                                                                                 |               |       |                                                                |                                                                                                             | Mediana<br>(95% CI) [mies.] | N  |
|                                                                                                 |               |       |                                                                | Rak trzustki                                                                                                | 8,0 (6,2; 17,5)             | 3  |
|                                                                                                 |               |       |                                                                | Guzy ginekologiczne                                                                                         | n/o (13,7; n/o)             | 2  |
|                                                                                                 |               |       |                                                                | Rak dróg żółciowych                                                                                         | 12,0 (n/o; n/o)             | 1  |
|                                                                                                 |               |       |                                                                | Nowotwór układu pokarmowego (inny niż rak jelita grubego)                                                   | n/o (n/o; n/o)              | 1  |
|                                                                                                 |               |       |                                                                | Neuroblastoma                                                                                               | 0,1 (n/o; n/o)              | 1  |
| Czas przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej lub zgonu (IPFS)                         |               |       |                                                                |                                                                                                             |                             |    |
|                                                                                                 | IPFS          | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>    | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne, ocena przerzutów wg BICR | 10,1 (6,3; 26,7)            | 19 |
| Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne, ocena przerzutów wg BICR    |               |       |                                                                | 19,9 (5,9; n/o)                                                                                             | 11                          |    |
| Chorzy bez wcześniejszej radioterapii mózgu lub po wcześniejszej radioterapii mózgu ≥6 miesięcy |               |       |                                                                | 10,1 (7,9; n/o)                                                                                             | 9                           |    |
| Chorzy po wcześniejszej radioterapii mózgu <6 miesięcy                                          |               |       |                                                                | 10,3 (5,1; 26,7)                                                                                            | 10                          |    |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                                                                       | IPFS          | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>     | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne                           | 8,9 (5,9; 14,3)             | 16 |
|                                                                                                 |               |       |                                                                | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne                                          | 10,1 (2,8; n/o)             | 8  |
| Czas do wystąpienia zgonu lub progresji wewnątrzczaszkowej OUN (OUN-PD)                         |               |       |                                                                |                                                                                                             |                             |    |
|                                                                                                 | OUN-PD        | BICR  |                                                                | Ogółem                                                                                                      |                             |    |

| Badanie* (publikacja)     | Punkt końcowy | Ocena | Mediana OBS/<br>Liczba chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                         | ENT                         |    |
|---------------------------|---------------|-------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|----|
|                           |               |       |                                                                |                                                  | Mediana<br>(95% CI) [mies.] | N  |
| <i>Demetri 2022_suppl</i> |               |       | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>     |                                                  | 16,8 (14,3; n/o)            | 74 |
| <i>Demetri 2022_suppl</i> |               |       | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>     | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania  | 7,6 (5,6; 14,3)             | 19 |
|                           |               |       |                                                                | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania | 20,9 (16,0; n/o)            | 55 |

\*zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2

#### 4.1.2.2. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

Dla CCOD: 31.08.2020 r. (**N=121**) odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie progresji choroby lub zgonu w ramach oceny IPFS wyniósł w podgrupie ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi 68,4%, a w podgrupie chorych ze zmianami mierzalnymi 54,5%.

Analizę częstości występowania progresji choroby w obrębie OUN lub zgonu (OUN-PFS) przeprowadzono dla CCOD: 31.10.2018 r. (**N=74**). Zdarzenia te wystąpiły u 36,5% chorych ogółem, przy czym częstości występowania OUN-PFS była wyższa u chorych z przerzutami do OUN na początku badania (63,2%) niż u chorych bez przerzutów do OUN na początku badania (27,3%).

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 8.

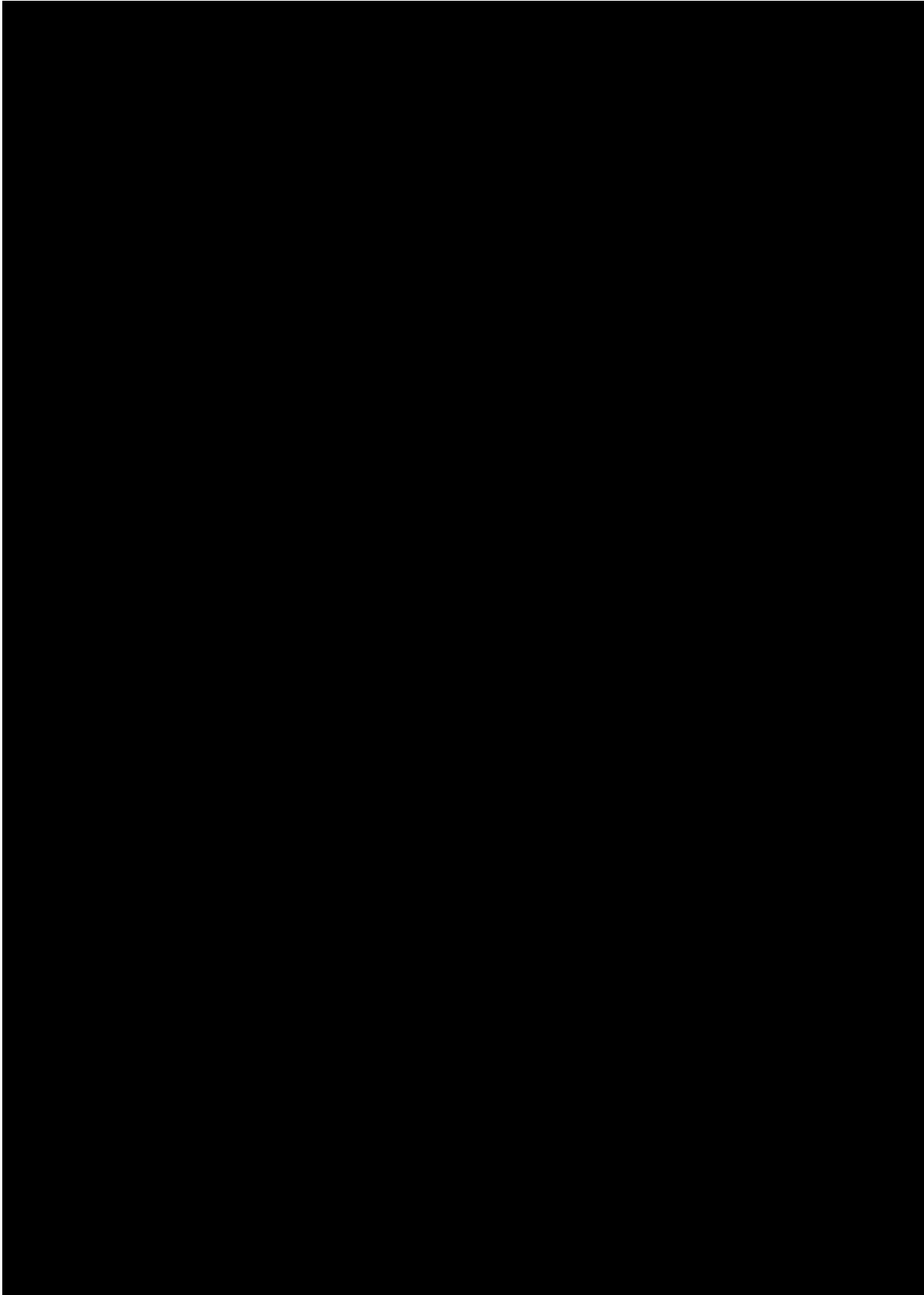
Częstość występowania progresji choroby na podstawie zbiorczej analizy wyników badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2

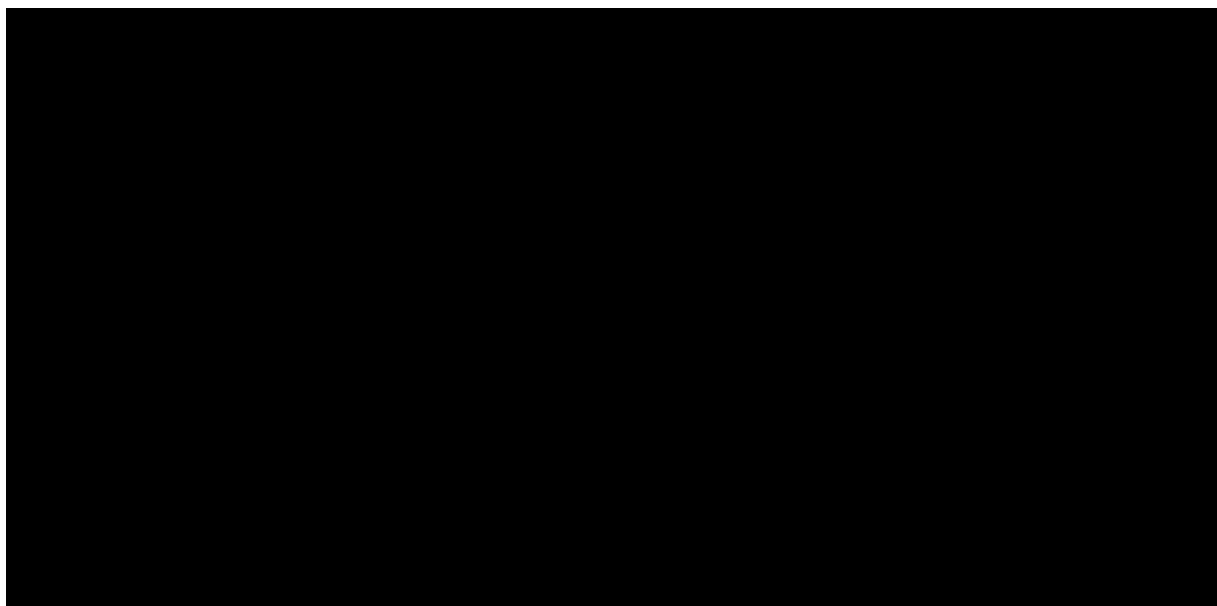
| Badanie* (publikacja)                                                      | Punkt końcowy | Ocena | Mediana OBS/<br>Liczba chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                                                                    | ENT       |    |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----|
|                                                                            |               |       |                                                                |                                                                                                             | n (%)     | N  |
| <b>Częstość występowania progresji choroby lub zgonu</b>                   |               |       |                                                                |                                                                                                             |           |    |
|                                                                            | PFS           |       |                                                                |                                                                                                             |           |    |
| EMA 2020                                                                   |               | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74             | Ogółem                                                                                                      | 41 (55,4) | 74 |
| <b>Częstość występowania progresji wewnątrzczaszkowej lub zgonu (IPFS)</b> |               |       |                                                                |                                                                                                             |           |    |
| Demetri 2022_suppl                                                         | IPFS          | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121            | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne, ocena przerzutów wg BICR | 13 (68,4) | 19 |
|                                                                            |               |       |                                                                | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne, ocena przerzutów wg BICR                | 6 (54,5)  | 11 |
| Demetri 2022_suppl                                                         | IPFS          | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74             | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne                           | 10 (62,5) | 16 |
|                                                                            |               |       |                                                                | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne                                          | 4 (50,0)  | 8  |

| Badanie* (publikacja)                                                            | Punkt końcowy | Ocena | Mediana OBS/<br>Liczba chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                        | ENT       |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------|----|
|                                                                                  |               |       |                                                                |                                                 | n (%)     | N  |
| <b>Częstość występowania progresji choroby lub zgonu w obrębie OUN (OUN-PFS)</b> |               |       |                                                                |                                                 |           |    |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                                                        | OUN-PFS       | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>     | Ogółem                                          | 27 (36,5) | 74 |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                                                        |               |       | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>     | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania | 12 (63,2) | 19 |
|                                                                                  |               |       | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania               | 15 (27,3)                                       | 55        |    |

\*zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2







### 4.1.3. Odpowiedź na leczenie

W przypadku zintegrowanej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 złożony pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła obiektywna odpowiedź na leczenie (zdefiniowana jako odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą lub odpowiedzią częściową) – ocena bezpośredniej aktywności przeciwnowotworowej entrektynibu.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie, czyli ocena czasu aktywności przeciwnowotworowej interwencji badanej również stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Oba punkty końcowe zostały ocenione przez zaślepioną, niezależną komisję zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ORR, ang. *objective response rate* – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi;
- OIRR, ang. *objective intracranial response rate* – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej;
- CR, ang. *complete response* – odpowiedź całkowita;
- ICR, ang. *intracranial complete response* – wewnątrzczaszkowa odpowiedź całkowita;
- PR, ang. *partial response* – odpowiedź częściowa;
- IPR, ang. *intracranial partial response* – wewnątrzczaszkowa odpowiedź częściowa;
- SDi, ang. *stable disease* – stabilizacja choroby;
- ISD, ang. *intracranial stable disease* – wewnątrzczaszkowa stabilizacja choroby;
- PD, ang. *progressive disease* – progresja choroby;
- IPD, ang. *intracranial progressive disease* – progresja wewnątrzczaszkowa;



- CBR, ang. *clinical benefit rate* – wskaźnik korzyści klinicznej;
- DOR, ang. *duration of response* – czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- DOIR, ang. *duration of intracranial response* – czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowa na leczenie);
- niekompletna odpowiedź lub brak progresji choroby;
- niekompletna odpowiedź lub brak progresji wewnątrzczaszkowej;
- dane brakujące lub odpowiedź niemożliwa do oceny;
- dane brakujące lub odpowiedź wewnątrzczaszkowa niemożliwa do.

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w poniższych rozdziałach.

#### 4.1.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Dla najdłuższego okresu tj. CCOD: 02.08.2021 r. (**N=150**) obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) entrektynibem odnotowano u 61,3%. Należy podkreślić, że odsetek ORR był zbliżony również dla krótszych okresach obserwacji – 61,2% dla CCOD 31.08.2020 r. (**N=121**) i 63,5% dla CCOD 31.10.2018 r. (**N=74**).

Wartość poszczególnych składowych odpowiedzi na leczenie wyniosła dla CCOD:

- 02.08.2021 r. (**N=150**): CR – 16,7% chorych, PR – 44,7% chorych;
- 31.08.2020 r. (**N=121**): CR – 15,7% chorych, PR – 45,5% chorych;
- 31.10.2018 r. (**N=74**): CR – 6,8% chorych, PR – 56,8% chorych.

W podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania oraz chorych bez przerzutów do OUN na początku badania odsetek występowania ORR wyniósł 61,3% w obu podgrupach dla CCOD: 02.08.2021 r. (**N=150**). Wyniki dla krótszych okresów obserwacji określono jako zbieżne.

Dla CCOD: 02.08.2021 r. (**N=150**) analiza w podgrupie chorych z przerzutami na początku badania oraz w podgrupie chorych bez przerzutów na początku badania wskazuje na wystąpienie CR u █████ vs █████ chorych oraz na wystąpienie PR u █████ vs █████ chorych. Odpowiedź wewnątrzczaszkową OIRR mierzoną w podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi stwierdzono █████ chorych, a biorąc pod uwagę podgrupę chorych ze zmianami mierzalnymi odsetek OIRR wyniósł 69,2% w CCOD: 02.08.2021 r. (**N=150**).

---

**Należy zauważyć, że zgodnie z publikacją *Doebele 2020* częstość występowania odpowiedzi  $\geq 30\%$  świadczy o wyniku istotnym klinicznie. Należy zauważyć, że zgodnie z publikacją *Demetri 2022*, stosowanie entrektynibu wiązało się z występowaniem istotnej klinicznie, trwałej odpowiedzi u chorych z guzami litymi z obecnością fuzji *NTRK*.**

**Ponadto, entrektynib prowadził do wystąpienia odpowiedzi wewnątrzczaszkowej u chorych z obecnością przerzutów do OUN na początku badania, co sugeruje, że może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę w zakresie aktywnego leczenia zmian w obrębie OUN.**

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

---

Tabela 10.

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

| Badanie*<br>(publikacja)              | Punkt końcowy                                                               | Ocena                                                      | Mediana<br>OBS/Liczba<br>chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                                       | ENT                     |     |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----|
|                                       |                                                                             |                                                            |                                                                  |                                                                                | n (%)                   | N   |
| Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) |                                                                             |                                                            |                                                                  |                                                                                |                         |     |
| <i>ab. konf.<br/>Krzakowski 2022</i>  | ORR                                                                         | BICR                                                       | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./ <b>N=150</b>      | Ogółem                                                                         | 92 (61,3)               | 150 |
| <i>Demetri 2022</i>                   |                                                                             |                                                            | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>      |                                                                                | 74 (61,2)               | 121 |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>         |                                                                             | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b> | 47 (63,5)                                                        |                                                                                | 74                      |     |
| <i>ab. konf.<br/>Krzakowski 2022</i>  |                                                                             | BICR                                                       | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./ <b>N=150</b>      | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania                                | 19 <sup>12</sup> (61,3) | 31  |
|                                       |                                                                             |                                                            |                                                                  | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania                               | 73 <sup>12</sup> (61,3) | 119 |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>         |                                                                             |                                                            | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>      | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg BICR  | 12 (63,2)               | 19  |
|                                       |                                                                             |                                                            |                                                                  | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg BICR | 62 (60,8)               | 102 |
| <i>Demetri 2022</i>                   | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg IA |                                                            |                                                                  | 15 (57,7)                                                                      | 26                      |     |

<sup>12</sup> Obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

| Badanie*<br>(publikacja)                                         | Punkt końcowy | Ocena | Mediana<br>OBS/Liczba<br>chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                                                                    | ENT       |     |
|------------------------------------------------------------------|---------------|-------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----|
|                                                                  |               |       |                                                                  |                                                                                                             | n (%)     | N   |
|                                                                  |               |       |                                                                  | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania – ocena przerzutów wg IA                                   | 59 (62,1) | 95  |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                                    |               | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74               | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania                                                             | 11 (57,9) | 19  |
|                                                                  |               |       |                                                                  | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania                                                            | 36 (65,5) | 55  |
| <b>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (OIRR)</b> |               |       |                                                                  |                                                                                                             |           |     |
|                                                                  |               |       |                                                                  |                                                                                                             |           |     |
| <i>ab. konf.<br/>Krzakowski 2022</i>                             |               |       | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./N=150              | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne                                          | 9 (69,2)  | 13  |
|                                                                  | OIRR          | BICR  |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne, ocena przerzutów wg BICR | 10 (52,6) | 19  |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                                    |               |       | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121              | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne, ocena przerzutów wg BICR                | 7 (63,6)  | 11  |
|                                                                  |               |       |                                                                  | Chorzy bez wcześniejszej radioterapii mózgu lub po wcześniejszej radioterapii mózgu ≥6 miesięcy             | 5 (55,6)  | 9   |
|                                                                  |               |       |                                                                  | Chorzy po wcześniejszej radioterapii mózgu <6 miesięcy                                                      | 5 (50,0)  | 10  |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                                    | OIRR          | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74               | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne                           | 8 (50,0)  | 16  |
|                                                                  |               |       |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne                                          | 5 (62,5)  | 8   |
| <b>Odpowiedź całkowita (CR)</b>                                  |               |       |                                                                  |                                                                                                             |           |     |
| <i>ab. konf.<br/>Krzakowski 2022</i>                             | CR            | BICR  | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./N=150              | Ogółem                                                                                                      | 25 (16,7) | 150 |

| Badanie*<br>(publikacja)                          | Punkt końcowy | Ocena | Mediana<br>OBS/Liczba<br>chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                                                                     | ENT                                                                            |           |     |
|---------------------------------------------------|---------------|-------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----|
|                                                   |               |       |                                                                  |                                                                                                              | n (%)                                                                          | N         |     |
| <i>Demetri 2022</i>                               |               |       | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121              |                                                                                                              | 19 (15,7)                                                                      | 121       |     |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                         |               | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74               |                                                                                                              | 5 (6,8)                                                                        | 74        |     |
|                                                   |               |       |                                                                  |                                                                                                              |                                                                                |           |     |
|                                                   |               |       |                                                                  |                                                                                                              |                                                                                |           |     |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                         |               | BICR  |                                                                  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121                                                          | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg BICR  | 1 (5,3)   | 19  |
|                                                   |               |       |                                                                  |                                                                                                              | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg BICR | 18 (17,6) | 102 |
| <i>Demetri 2022</i>                               |               |       |                                                                  |                                                                                                              | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg IA    | 2 (7,7)   | 26  |
|                                                   |               |       |                                                                  |                                                                                                              | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg IA   | 17 (17,9) | 95  |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                         |               | BICR  |                                                                  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74                                                           | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania                                | 0 (0,0)   | 19  |
|                                                   |               |       |                                                                  |                                                                                                              | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania                               | 5 (9,1)   | 55  |
| <b>Wewnętrzczaskowa odpowiedź całkowita (ICR)</b> |               |       |                                                                  |                                                                                                              |                                                                                |           |     |
|                                                   | ICR           | BICR  |                                                                  |                                                                                                              |                                                                                |           |     |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                         |               |       |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany<br>mieralne i niemieralne, ocena przerzutów wg BICR | 6 (31,6)                                                                       | 19        |     |

| Badanie*<br>(publikacja)        | Punkt końcowy | Ocena | Mediana<br>OBS/Liczba<br>chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie            | Podgrupa                                                                                        | ENT      |                                                                            |           |
|---------------------------------|---------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
|                                 |               |       |                                                                             |                                                                                                 | n (%)    | N                                                                          |           |
|                                 |               |       | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121                         | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne, ocena przerzutów wg BICR    | 3 (27,3) | 11                                                                         |           |
|                                 |               |       |                                                                             | Chorzy bez wcześniejszej radioterapii mózgu lub po wcześniejszej radioterapii mózgu ≥6 miesięcy | 3 (33,3) | 9                                                                          |           |
|                                 |               |       |                                                                             | Chorzy po wcześniejszej radioterapii mózgu <6 miesięcy                                          | 3 (30,0) | 10                                                                         |           |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>       |               | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74                          | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne               | 4 (25,0) | 16                                                                         |           |
|                                 |               |       |                                                                             | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne                              | 1 (12,5) | 8                                                                          |           |
| <b>Odpowiedź częściowa (PR)</b> |               |       |                                                                             |                                                                                                 |          |                                                                            |           |
| <i>ChPL Rozlytrek®</i>          | PR            | BICR  | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./N=150                         | Ogółem                                                                                          |          | 67 (44,7)                                                                  | 150       |
| <i>Demetri 2022</i>             |               |       | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121                         |                                                                                                 |          | 55 (45,5)                                                                  | 121       |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>       |               | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74                          |                                                                                                 |          | 42 (56,8)                                                                  | 74        |
|                                 |               |       | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./N=150                         |                                                                                                 |          |                                                                            |           |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>       |               | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121                         |                                                                                                 |          | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – ocena przerzutów wg BICR | 11 (57,9) |
|                                 |               |       | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania – ocena przerzutów wg BICR | 44 (43,1)                                                                                       | 102      |                                                                            |           |

| Badanie*<br>(publikacja)                                                                        | Punkt końcowy | Ocena                                              | Mediana<br>OBS/Liczba<br>chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                                                                    | ENT       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----|
|                                                                                                 |               |                                                    |                                                                  |                                                                                                             | n (%)     | N  |
| Demetri 2022                                                                                    |               |                                                    |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – ocena przerzutów wg IA                                    | 13 (50,0) | 26 |
|                                                                                                 |               |                                                    |                                                                  | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania – ocena przerzutów wg IA                                   | 42 (44,2) | 95 |
| BICR                                                                                            |               | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74 | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania                  | 11 (57,9)                                                                                                   | 19        |    |
|                                                                                                 |               |                                                    | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania                 | 31 (56,4)                                                                                                   | 55        |    |
| <b>Wewnątrzczaszkowa odpowiedź częściowa (IPR)</b>                                              |               |                                                    |                                                                  |                                                                                                             |           |    |
|                                                                                                 | IPR           | BICR                                               | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121              | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne, ocena przerzutów wg BICR | 4 (21,1)  | 19 |
| Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne, ocena przerzutów wg BICR    |               |                                                    |                                                                  | 4 (36,4)                                                                                                    | 11        |    |
| Chorzy bez wcześniejszej radioterapii mózgu lub po wcześniejszej radioterapii mózgu ≥6 miesięcy |               |                                                    |                                                                  | 2 (2,22)                                                                                                    | 9         |    |
| Chorzy po wcześniejszej radioterapii mózgu <6 miesięcy                                          |               |                                                    |                                                                  | 2 (20,0)                                                                                                    | 10        |    |
| Demetri 2022_suppl                                                                              |               | BICR                                               | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74               | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne                           | 4 (25,0)  | 16 |
|                                                                                                 |               |                                                    |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne                                          | 4 (50,0)  | 8  |
| Demetri 2022_suppl                                                                              |               |                                                    |                                                                  |                                                                                                             |           |    |

| Badanie*<br>(publikacja)                             | Punkt końcowy                                    | Ocena | Mediana<br>OBS/Liczba<br>chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa | ENT                                                                            |          |     |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------|----------|-----|
|                                                      |                                                  |       |                                                                  |          | n (%)                                                                          | N        |     |
| <b>Stabilizacja choroby (SDi)</b>                    |                                                  |       |                                                                  |          |                                                                                |          |     |
|                                                      | SDi                                              |       |                                                                  | Ogółem   |                                                                                |          |     |
| <i>Demetri 2022</i>                                  |                                                  | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>      |          | 13 (10,7)                                                                      | 121      |     |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                            |                                                  | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>       |          | 9 (12,2)                                                                       | 74       |     |
|                                                      |                                                  |       |                                                                  |          |                                                                                |          |     |
|                                                      |                                                  |       |                                                                  |          |                                                                                |          |     |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                            |                                                  | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>      |          | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg BICR  | 4 (21,1) | 19  |
|                                                      |                                                  |       |                                                                  |          | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg BICR | 9 (8,8)  | 102 |
| <i>Demetri 2022</i>                                  |                                                  |       |                                                                  |          | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg IA    | 4 (15,4) | 26  |
|                                                      |                                                  |       |                                                                  |          | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg IA   | 9 (9,5)  | 95  |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                            |                                                  | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>       |          | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania                                | 4 (21,1) | 19  |
|                                                      | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania |       |                                                                  | 5 (9,1)  | 55                                                                             |          |     |
| <b>Wewnątrzczaszkowa stabilizacja choroby (ISDi)</b> |                                                  |       |                                                                  |          |                                                                                |          |     |
|                                                      | ISDi                                             | BICR  |                                                                  |          |                                                                                |          |     |



| Badanie*<br>(publikacja)      | Punkt końcowy | Ocena | Mediana<br>OBS/Liczba<br>chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                                                                    | ENT       |     |
|-------------------------------|---------------|-------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----|
|                               |               |       |                                                                  |                                                                                                             | n (%)     | N   |
|                               |               |       |                                                                  |                                                                                                             |           |     |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i> |               |       | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>      | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne, ocena przerzutów wg BICR | 2 (10,5)  | 19  |
|                               |               |       |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne, ocena przerzutów wg BICR                | 2 (18,2)  | 11  |
|                               |               |       |                                                                  | Chorzy bez wcześniejszej radioterapii mózgu lub po wcześniejszej radioterapii mózgu ≥6 miesięcy             | 2 (22,2)  | 9   |
|                               |               |       |                                                                  | Chorzy po wcześniejszej radioterapii mózgu <6 miesięcy                                                      | 0 (0,0)   | 10  |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i> |               | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>       | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne                           | 1 (6,3)   | 16  |
|                               |               |       |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne                                          | 1 (12,5)  | 8   |
| <b>Progresja choroby (PD)</b> |               |       |                                                                  |                                                                                                             |           |     |
|                               |               |       |                                                                  |                                                                                                             |           |     |
| <i>Demetri 2022</i>           | PD            | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>      | Ogółem                                                                                                      | 13 (10,7) | 121 |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i> |               | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>       |                                                                                                             | 6 (8,1)   | 74  |
|                               |               |       |                                                                  |                                                                                                             |           |     |
|                               |               | BICR  | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./ <b>N=150</b>      |                                                                                                             |           |     |

| Badanie*<br>(publikacja)                         | Punkt końcowy | Ocena | Mediana<br>OBS/Liczba<br>chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                                                                     | ENT       |     |
|--------------------------------------------------|---------------|-------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----|
|                                                  |               |       |                                                                  |                                                                                                              | n (%)     | N   |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                    |               |       | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121              | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg BICR                                | 2 (10,5)  | 19  |
|                                                  |               |       |                                                                  | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg BICR                               | 11 (10,8) | 102 |
| <i>Demetri 2022</i>                              |               |       |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg IA                                  | 2 (7,7)   | 26  |
|                                                  |               |       |                                                                  | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg IA                                 | 11 (11,6) | 95  |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                    |               |       | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74               | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania                                                              | 1 (5,3)   | 19  |
|                                                  |               |       |                                                                  | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania                                                             | 5 (9,1)   | 55  |
| <b>Wewnątrzczaszkowa progresja choroby (IPD)</b> |               |       |                                                                  |                                                                                                              |           |     |
|                                                  | IPD           | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121              | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany<br>mieralne i niemieralne, ocena przerzutów wg BICR | 1 (5,3)   | 19  |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                    |               |       |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany<br>mieralne, ocena przerzutów wg BICR               | 1 (9,1)   | 11  |
|                                                  |               |       |                                                                  | Chorzy bez wcześniejszej radioterapii mózgu lub po wcześniejszej<br>radioterapii mózgu ≥6 miesięcy           | 0 (0,0)   | 9   |
|                                                  |               |       |                                                                  | Chorzy po wcześniejszej radioterapii mózgu <6 miesięcy                                                       | 1 (10,0)  | 10  |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                    |               | BICR  |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany<br>mieralne i niemieralne                           | 1 (6,3)   | 16  |

| Badanie*<br>(publikacja)                                 | Punkt końcowy                                              | Ocena                                            | Mediana<br>OBS/Liczba<br>chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                                    | ENT      |     |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------|-----|
|                                                          |                                                            |                                                  |                                                                  |                                                                             | n (%)    | N   |
|                                                          |                                                            |                                                  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74               | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne          | 1 (12,5) | 8   |
| <b>Niekompletna odpowiedź lub brak progresji choroby</b> |                                                            |                                                  |                                                                  |                                                                             |          |     |
|                                                          | Niekompletna<br>odpowiedź lub<br>brak progresji<br>choroby |                                                  |                                                                  | Ogółem                                                                      |          |     |
| <i>Demetri 2022</i>                                      |                                                            | BICR                                             | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121              |                                                                             | 6 (5,0)  | 121 |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                                |                                                            | BICR                                             | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74               | 3 (4,1)                                                                     | 74       |     |
|                                                          |                                                            |                                                  |                                                                  |                                                                             |          |     |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                                |                                                            | BICR                                             | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121              | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – ocena przerzutów wg BICR  | 0 (0,0)  | 19  |
|                                                          |                                                            |                                                  |                                                                  | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania – ocena przerzutów wg BICR | 6 (5,9)  | 102 |
| <i>Demetri 2022</i>                                      |                                                            |                                                  |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – ocena przerzutów wg IA    | 0 (0,0)  | 26  |
|                                                          |                                                            |                                                  |                                                                  | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania – ocena przerzutów wg IA   | 6 (6,3)  | 95  |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                                | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74         |                                                  |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania                             | 0 (0,0)  | 19  |
|                                                          |                                                            | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania | 3 (5,5)                                                          | 55                                                                          |          |     |

| Badanie*<br>(publikacja)                                            | Punkt końcowy                                     | Ocena | Mediana<br>OBS/Liczba<br>chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                                                                    | ENT       |     |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----|
|                                                                     |                                                   |       |                                                                  |                                                                                                             | n (%)     | N   |
| <b>Niekompletna odpowiedź lub brak progresji wewnątrzczaszkowej</b> |                                                   |       |                                                                  |                                                                                                             |           |     |
|                                                                     |                                                   |       |                                                                  |                                                                                                             |           |     |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                                           | Niekompletna odpowiedź lub brak progresji choroby | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>      | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne, ocena przerzutów wg BICR | 5 (26,3)  | 19  |
|                                                                     |                                                   |       |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne, ocena przerzutów wg BICR                | 0 (0,0)   | 11  |
|                                                                     |                                                   |       |                                                                  | Chorzy bez wcześniejszej radioterapii mózgu lub po wcześniejszej radioterapii mózgu ≥6 miesięcy             | 2 (22,2)  | 9   |
|                                                                     |                                                   |       |                                                                  | Chorzy po wcześniejszej radioterapii mózgu <6 miesięcy                                                      | 3 (30,0)  | 10  |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                                           |                                                   | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>       | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne                           | 5 (31,3)  | 16  |
|                                                                     |                                                   |       |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne                                          | 0 (0,0)   | 8   |
| <b>Dane brakujące lub odpowiedź niemożliwa do oceny</b>             |                                                   |       |                                                                  |                                                                                                             |           |     |
|                                                                     |                                                   |       |                                                                  |                                                                                                             |           |     |
| <i>Demetri 2022</i>                                                 | Dane brakujące lub odpowiedź niemożliwa do oceny  | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>      | Ogółem                                                                                                      | 15 (12,4) | 121 |
| <i>Demetri 2022_suppl</i>                                           |                                                   | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>       |                                                                                                             | 9 (12,2)  | 74  |

| Badanie*<br>(publikacja)                                           | Punkt końcowy                                                                                      | Ocena | Mediana<br>OBS/Liczba<br>chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                                                                     | ENT     |    |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----|
|                                                                    |                                                                                                    |       |                                                                  |                                                                                                              | n (%)   | N  |
|                                                                    |                                                                                                    |       |                                                                  |                                                                                                              |         |    |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                                      |                                                                                                    | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>      | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg BICR                                | 1 (5,3) | 19 |
|                                                                    | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg BICR                     |       |                                                                  | 14 (13,7)                                                                                                    | 102     |    |
| <i>Demetri 2022</i>                                                | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg IA                        |       |                                                                  | 5 (19,2)                                                                                                     | 26      |    |
|                                                                    | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania –<br>ocena przerzutów wg IA                       |       |                                                                  | 10 (10,5)                                                                                                    | 95      |    |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                                      | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>                                         |       | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania                  | 3 (15,8)                                                                                                     | 19      |    |
|                                                                    |                                                                                                    |       | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania                 | 6 (10,9)                                                                                                     | 55      |    |
| Dane brakujące lub odpowiedź wewnątrzczaszkowa niemożliwa do oceny |                                                                                                    |       |                                                                  |                                                                                                              |         |    |
|                                                                    |                                                                                                    |       |                                                                  |                                                                                                              |         |    |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                                      | Dane brakujące<br>lub odpowiedź<br>niemożliwa do<br>oceny                                          | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./ <b>N=121</b>      | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany<br>mieralne i niemieralne, ocena przerzutów wg BICR | 1 (5,3) | 19 |
|                                                                    | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany<br>mieralne, ocena przerzutów wg BICR     |       |                                                                  | 1 (9,1)                                                                                                      | 11      |    |
|                                                                    | Chorzy bez wcześniejszej radioterapii mózgu lub po wcześniejszej<br>radioterapii mózgu ≥6 miesięcy |       |                                                                  | 0 (0,0)                                                                                                      | 9       |    |
|                                                                    | Chorzy po wcześniejszej radioterapii mózgu <6 miesięcy                                             |       |                                                                  | 1 (10,0)                                                                                                     | 10      |    |

| Badanie*<br>(publikacja)           | Punkt końcowy | Ocena | Mediana<br>OBS/Liczba<br>chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                                          | ENT       |    |
|------------------------------------|---------------|-------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----|
|                                    |               |       |                                                                  |                                                                                   | n (%)     | N  |
| <i>Demetri<br/>2022_supl</i>       |               | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74               | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne | 1 (6,3)   | 16 |
|                                    |               |       |                                                                  | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne                | 1 (12,5)  | 8  |
| Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) |               |       |                                                                  |                                                                                   |           |    |
|                                    |               |       |                                                                  |                                                                                   |           |    |
| <i>EMA 2020</i>                    | CBR**         | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74               | Ogółem                                                                            | 50 (67,6) | 74 |
|                                    |               |       |                                                                  |                                                                                   |           |    |
| Trwała odpowiedź na leczenie       |               |       |                                                                  |                                                                                   |           |    |
|                                    |               |       |                                                                  |                                                                                   |           |    |

\*zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2

\*\*CR+PR+SDi >6 miesięcy, chorzy zostali włączeni, jeśli ich choroba była stabilna przez co najmniej 168 dni

#### 4.1.3.2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Dla CCOD: 02.08.2021 r. (**N=150**) oraz CCOD 31.08.2020 r. (**N=121**) mediana czasu trwania odpowiedzi w populacji obejmującej chorych z ORR wyniosła 20,0 mies.

Dla CCOD: 02.08.2021 r. (**N=150**) w podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania oraz w podgrupie chorych bez przerzutów do OUN na początku badania mediana DOR wyniosła kolejno [REDACTED] i [REDACTED]. Z kolei dla CCOD 31.08.2020 r. (**N=121**) wskazano, że DOR w podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania wynosił 15,2 mies. (ocena przerzutów wg BICR) i 17,2 mies. (ocena przerzutów wg IA), natomiast u chorych bez przerzutów do OUN na początku badania – 29,0 mies. (zarówno w przypadku oceny przerzutów wg BICR, jak i IA).

Wśród chorych ze stwierdzonymi przerzutami do OUN na początku badania, dla CCOD 31.08.2020 r. (**N=121**), czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej na leczenie (DOIR) wyniósł 17,2 mies. w podgrupie chorych z mierzalnymi i niemierzalnymi zmianami, a w podgrupie chorych wyłącznie ze zmianami mierzalnymi wyniósł 22,1 mies. [REDACTED]

Dla CCOD 31.08.2020 r. (**N=121**) przedstawiono dodatkowo wyniki dla podgrupy bez wcześniejszej RT mózgu lub po wcześniejszej RT mózgu  $\geq 6$  miesięcy oraz podgrupy po wcześniejszej radioterapii mózgu  $< 6$  miesięcy. Dla pierwszej podgrupy nie osiągnięto mediany DOIR, a dla drugiej wyniosła 17,2 mies.

Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11.

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

| Badanie^<br>(publikacja)                         | Ocena | Mediana OBS/Liczba<br>chorych uwzględnionych<br>w analizie | Podgrupa                                                                    | ENT                         |    |
|--------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----|
|                                                  |       |                                                            |                                                                             | Mediana<br>(95% CI) [mies.] | N  |
| <b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</b> |       |                                                            |                                                                             |                             |    |
| <i>ab. konf.<br/>Krzakowski 2022</i>             | BICR  | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./N=150        | Ogółem                                                                      | 20,0 (13,2; 31,1)           | 92 |
| <i>Demetri 2022</i>                              |       | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121        |                                                                             | 20,0 (13,0; 38,2)           | 74 |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                    | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74         | Ogółem                                                                      | 12,9 (9,3; n/o)             | 47 |
|                                                  |       |                                                            |                                                                             |                             |    |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                    | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121        | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – ocena przerzutów wg BICR  | 15,2 (6,0; 29,4)            | 12 |
|                                                  |       |                                                            | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania – ocena przerzutów wg BICR | 29,0 (13,0; n/o)            | 62 |
| <i>Demetri 2022</i>                              |       |                                                            | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – ocena przerzutów wg IA    | 17,2 (6,0; 29,4)            | 15 |
|                                                  |       |                                                            | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania – ocena przerzutów wg IA   | 29,0 (12,9; n/o)            | 59 |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                    | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74         | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania                             | 6,0 (4,2; n/o)              | 11 |
|                                                  |       |                                                            | Chorzy bez przerzutów do OUN na początku badania                            | 12,9 (9,3; n/o)             | 36 |



| Badanie^<br>(publikacja)                                                    | Ocena | Mediana OBS/Liczba<br>chorych uwzględnionych<br>w analizie | Podgrupa                           | ENT                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|----|
|                                                                             |       |                                                            |                                    | Mediana<br>(95% CI) [mies.] | N  |
| <b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) zależnie od typu nowotworu</b> |       |                                                            |                                    |                             |    |
| <i>ChPL Rozlytrek®</i>                                                      | BICR  | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./N=150        | Mięsaki (ogółem)                   | Zakres: 2,8; 44,6*          | 19 |
|                                                                             |       |                                                            | NDRP (ogółem)                      | Zakres: 3,7; 58,8*          | 20 |
|                                                                             |       |                                                            | Rak ślinianek (MASC)               | Zakres: 2,8; 49,7*          | 22 |
|                                                                             |       |                                                            | Rak piersi (wydzielniczy)          | Zakres: 5,5; 53,4*          | 5  |
|                                                                             |       |                                                            | Rak piersi (inny niż wydzielniczy) | 4,2                         | 1  |
|                                                                             |       |                                                            | Rak tarczycy (ogółem)              | Zakres: 5,6; 44,2*          | 10 |
|                                                                             |       |                                                            | Rak jelita grubego                 | Zakres: 1,9*; 20,0          | 3  |
|                                                                             |       |                                                            | Guzy neuroendokrynne               | Zakres: 11,1; 31,1          | 2  |
|                                                                             |       |                                                            | Nowotwory głowy i szyi             | Zakres: 4,0; 32,6*          | 3  |
|                                                                             |       |                                                            | Rak trzustki                       | Zakres: 7,1; 12,9           | 3  |
|                                                                             |       |                                                            | CUP                                | 9,1                         | 1  |
|                                                                             |       |                                                            | Rak błony śluzowej macicy          | 38,2                        | 1  |
|                                                                             |       |                                                            | Rak dróg żółciowych                | 9,3                         | 1  |
| Nowotwór układu pokarmowego (inny niż rak jelita grubego)                   | 30,4  | 1                                                          |                                    |                             |    |
| <i>Demetri 2022</i>                                                         | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121        | Mięsaki (ogółem)                   | 15,0 (4,6; n/o)             | 15 |
|                                                                             |       |                                                            | Rak ślinianek (MASC)               | n/o (n/o; n/o)              | 20 |
|                                                                             |       |                                                            | NDRP (ogółem)                      | 19,9 (10,4; 29,4)           | 14 |
|                                                                             |       |                                                            | Rak tarczycy (ogółem)              | 13,2 (7,9; n/o)             | 7  |
|                                                                             |       |                                                            | Rak jelita grubego                 | 17,6 (15,1; 20,0)           | 2  |
|                                                                             |       |                                                            | Rak piersi (ogółem)                | 12,9 (4,2; n/o)             | 5  |
|                                                                             |       |                                                            | Guzy neuroendokrynne               | n/o (11,1; n/o)             | 2  |

| Badanie^<br>(publikacja)                                             | Ocena | Mediana OBS/Liczba<br>chorych uwzględnionych<br>w analizie  | Podgrupa                                                           | ENT                         |    |
|----------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----|
|                                                                      |       |                                                             |                                                                    | Mediana<br>(95% CI) [mies.] | N  |
|                                                                      |       |                                                             | Rak trzustki                                                       | 12,9 (7,1; 12,9)            | 3  |
|                                                                      |       |                                                             | CUP                                                                | 9,1 (n/o; n/o)              | 1  |
|                                                                      |       |                                                             | Guzy ginekologiczne                                                | 38,2 (n/o; n/o)             | 1  |
|                                                                      |       |                                                             | Nowotwory głowy i szyi                                             | n/o (16,9; n/o)             | 2  |
|                                                                      |       |                                                             | Rak dróg żółciowych                                                | 9,3 (n/o; n/o)              | 1  |
|                                                                      |       |                                                             | Nowotwór układu pokarmowego<br>(inny niż rak jelita grubego)       | 29,0 (n/o; n/o)             | 1  |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                                        | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>  | Mięsak                                                             | 9,3 (4,6; 15,0)             | 9  |
|                                                                      |       |                                                             | NDRP                                                               | n/o (5,6; n/o)              | 9  |
|                                                                      |       |                                                             | MASC                                                               | n/o (6,0; n/o)              | 12 |
|                                                                      |       |                                                             | Rak tarczycy                                                       | 7,9 (5,6; n/o)              | 3  |
|                                                                      |       |                                                             | Rak jelita grubego                                                 | 15,1 (n/o; n/o)             | 2  |
|                                                                      |       |                                                             | Rak piersi (ogółem)                                                | 12,9 (n/o; n/o)             | 5  |
|                                                                      |       |                                                             | Guzy neuroendokrynne                                               | n/o (n/o; n/o)              | 2  |
|                                                                      |       |                                                             | Rak trzustki                                                       | 10,0 (7,1; 12,9)            | 2  |
|                                                                      |       |                                                             | Guzy ginekologiczne                                                | 15,1 (n/o; n/o)             | 1  |
|                                                                      |       |                                                             | Rak dróg żółciowych                                                | 9,3 (n/o; n/o)              | 1  |
|                                                                      |       |                                                             | Nowotwór układu pokarmowego (inny niż rak jelita grubego)          | n/o (n/o; n/o)              | 1  |
| <b>Czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej na leczenie (DOIR)</b> |       |                                                             |                                                                    |                             |    |
|                                                                      | BICR  | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./ <b>N=150</b> |                                                                    |                             |    |
| <i>ab. konf.<br/>Krzakowski 2022</i>                                 |       |                                                             | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne | 17,2 (7,4; n/o)             | 9  |

| Badanie^<br>(publikacja) | Ocena | Mediana OBS/Liczba<br>chorych uwzględnionych<br>w analizie | Podgrupa                                                                                                    | ENT                         |    |
|--------------------------|-------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----|
|                          |       |                                                            |                                                                                                             | Mediana<br>(95% CI) [mies.] | N  |
| Demetri<br>2022_suppl    |       | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121        | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne, ocena przerzutów wg BICR | 17,2 (7,4; n/o)             | 10 |
|                          |       |                                                            | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne, ocena przerzutów wg BICR                | 22,1 (7,4; n/o)             | 7  |
|                          |       |                                                            | Chorzy bez wcześniejszej radioterapii mózgu lub po wcześniejszej radioterapii mózgu ≥6 miesięcy             | n/o (7,4; n/o)              | 5  |
|                          |       |                                                            | Chorzy po wcześniejszej radioterapii mózgu <6 miesięcy                                                      | 17,2 (5,0; n/o)             | 5  |
| Demetri<br>2022_suppl    | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=74         | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne i niemierzalne                           | 8,0 (6,7; n/o)              | 8  |
|                          |       |                                                            | Chorzy z przerzutami do OUN na początku badania – zmiany mierzalne                                          | n/o (5,0; n/o)              | 5  |

^zintegrowana analiza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2

\*wynik cenzurowany

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

Prawdopodobieństwo trwałej 6-miesięcznej, 9-miesięcznej, 12 miesięcznej i 18-miesięcznej odpowiedzi na leczenie było wysokie i wynosiło odpowiednio 83%, 77%, 66% i [REDACTED] dla CCOD:

02.08.2021 r. (N=150) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.

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

| Badanie*<br>(publikacja)                          | Punkt końcowy                                                    | Mediana<br>OBS/Liczba<br>chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa                                                      | ENT         |    |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------|----|
|                                                   |                                                                  |                                                                  |                                                               | % (95% CI)  | N  |
| Prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi na leczenie |                                                                  |                                                                  |                                                               |             |    |
| ChPL Rozlytrek®                                   | Prawdopodobieństwo trwałej 6-miesięcznej odpowiedzi na leczenie  | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./N=150              | Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź całkowita lub częściowa | 83 (75; 91) | 92 |
|                                                   | Prawdopodobieństwo trwałej 9-miesięcznej odpowiedzi na leczenie  |                                                                  |                                                               | 77 (68; 86) |    |
|                                                   | Prawdopodobieństwo trwałej 12-miesięcznej odpowiedzi na leczenie |                                                                  |                                                               | 66 (56; 76) |    |
|                                                   |                                                                  |                                                                  |                                                               |             |    |

| Badanie*<br>(publikacja) | Punkt końcowy | Mediana<br>OBS/Liczba<br>chorych<br>uwzględnionych w<br>analizie | Podgrupa | ENT        |   |
|--------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------|----------|------------|---|
|                          |               |                                                                  |          | % (95% CI) | N |
|                          |               |                                                                  |          |            |   |

\*zintegrowana analiza badan ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2

#### 4.1.4. Jakość życia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

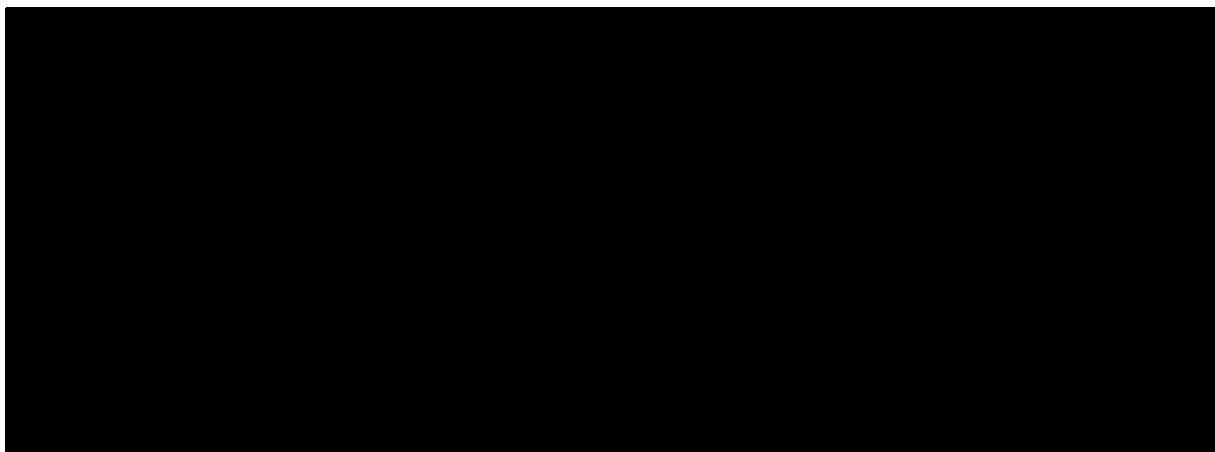


[Redacted text block]

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**

[Redacted table content]



## 4.2. Ocena skuteczności entrektynibu w populacji pediatrycznej

Na podstawie analizy wyników z badania *STARTRK-NG* przeprowadzono ocenę skuteczności entrektynibu stosowanego w populacji chorych pediatrycznych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (*NTRK*).

Podgrupa chorych z obecnością fuzji *NTRK* obejmowała 15 chorych, w tym 11 z pierwotnymi guzami OUN i 4 z guzami zewnątrzczaszkowymi.

Badanie *STARTRK-NG* to wielkośrodkowe, otwarte, jednoramienne badania fazy I-Ib/II, które prowadzono w populacji chorych z guzami litymi.

Data odcięcia danych oraz mediana okresu obserwacji dla analizy to:

- CCOD: 17.09.2020 r. – mediana okresu obserwacji 26,4 mies. (95% CI 12,9; 31,3);

W ramach analizy dla podgrupy chorych z obecnością fuzji *NTRK* analizowano częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg oceny BICR (Zaślepiiony Niezależny Centralny Komitet Oceniający), a także czas trwania (DOR) i czas do wystąpienia (TTR) najlepszej odpowiedzi na leczenie.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

### 4.2.1. Odpowiedź na leczenie

Ogólną odpowiedź na leczenie (OR) entrektynibem odnotowano u 60% chorych. Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR) oraz chorobę stabilną (SDi) stwierdzono kolejno u ok. 33%, ok. 27% oraz ok. 27% chorych.

[Redacted content]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie**

| Badanie (publikacja)                                | OBS, mediana (95% CI) [mies.] | Punkt końcowy | ENT      |    |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------|----|
|                                                     |                               |               | n (%)    | N  |
| Odpowiedź na leczenie wg BICR – CCOD: 17.09.2020 r. |                               |               |          |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                             | 26,4 (12,9; 31,3)             | OR (CR+PR)    | 9 (60,0) | 15 |
|                                                     |                               | CR            | 5 (33,3) |    |
|                                                     |                               | PR            | 4 (26,7) |    |
|                                                     |                               | SDi           | 4 (26,7) |    |
|                                                     |                               | PD            | 1 (6,7)  |    |
|                                                     |                               | Brak danych   | 1 (6,7)  |    |

Należy zwrócić uwagę, że chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania entrektynibu u dzieci i młodzieży jest ograniczone, istnieją wystarczające naukowe dowody przemawiające za stosowaniem entrektynibu u chorych z guzami z fuzją *NTRK* we wszystkich grupach wiekowych.

Podkreśla się, że objawy choroby u chorych pediatrycznych i dorosłych wydają się być podobne zarówno w odniesieniu do typowych zidentyfikowanych par fuzji genów *NTRK*, jak i do potencjału onkogennej fuzji *NTRK* wykazanej w określonych eksperymentalnych modelach nowotworów występujących u dzieci (np. glejak o wysokim stopniu złośliwości u dzieci) [Wu 2014]. Co więcej, obecnie dostępne dane kliniczne wykazują aktywność kliniczną i porównywalny przebieg czasowy odpowiedzi guza (szybki początek <2 miesiące) zarówno u dzieci, jak i dorosłych chorych leczonych entrektynibem. Podobnie jak w przypadku entrektynibu, badanie kliniczne dla innego inhibitora pan-TRK, który ma ten sam mechanizm działania i celuje w te same fuzje genów obejmujące *NTRK1/2/3* jak entrektynib, wskazuje na porównywalną skuteczność i spójne profile bezpieczeństwa u dzieci i dorosłych chorych [Drilon 2018, Laetsch 2018].

## 4.2.2. DOR

W badaniu *Desai 2022*, czas trwania odpowiedzi (DOR) zdefiniowano jako czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) wg oceny BICR do radiograficznej progresji choroby. DOR przedstawiono dla najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR) dla poszczególnych chorych.

W okresie obserwacji wynoszącym 26,4 mies. (mediana), DOR w przypadku odpowiedzi całkowitej (CR) zawierał się w zakresie od 10,2 do 31,2 mies. a w przypadku odpowiedzi częściowej (PR) od 3,8 do 14,3 mies.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
**Czas trwania BOR**

| Badanie (publikacja)                                                           | OBS, mediana (95% CI) [mies.] | Populacja                                             |                      | BOR | ENT         |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------|-----|-------------|----|
|                                                                                |                               | Typ guza                                              | Typ fuzji            |     | DOR [mies.] | N  |
| <b>Czas trwania najlepszej odpowiedzi na leczenie – pierwotne guzy OUN</b>     |                               |                                                       |                      |     |             |    |
| <i>STARTRK-NG</i> (Desai 2022)                                                 | 26,4 (12,9; 31,3)             | Nabłonkowy nowotwór glejowy                           | <i>ETV6-NTRK3</i>    | CR  | 25,4*       | 11 |
|                                                                                |                               | Glejak o wysokim stopniu złośliwości (NOS)            | <i>TPR-NTRK1</i>     | PR  | 14,3        |    |
|                                                                                |                               | Glejak zwojowokomórkowy anaplastyczny                 | <i>EML1-NTRK2</i>    | CR  | 11,8        |    |
|                                                                                |                               | Gwiaździak anaplastyczny                              | <i>ETV6-NTRK3</i>    | CR  | 10,2*       |    |
|                                                                                |                               | Zwojak złośliwy                                       | <i>KANK1-NTRK2</i>   | PR  | 5,5         |    |
|                                                                                |                               | Glejak                                                | <i>GKAP1-NTRK2</i>   | SDi | n/d         |    |
|                                                                                |                               | Glejak                                                | <i>ARHGEF2-NTRK1</i> | SDi | n/d         |    |
|                                                                                |                               | Glejak zwojowokomórkowy                               | <i>BCR-NTRK2</i>     | SDi | n/d         |    |
|                                                                                |                               | Dwufazowy i wrzecionowaty nabłonkowy nowotwór glejowy | <i>ETV6-NTRK3</i>    | SDi | n/d         |    |
|                                                                                |                               | Guzkowy desmoplastyczny rdzeniak zarodkowy            | <i>PARP6-NTRK3</i>   | PD  | n/d         |    |
| Glejak o wysokim stopniu złośliwości (NOS)                                     | <i>KIF21B-NTRK1</i>           | n/o                                                   | n/o                  |     |             |    |
| <b>Czas trwania najlepszej odpowiedzi na leczenie – guzy zewnątrzczaszkowe</b> |                               |                                                       |                      |     |             |    |
| <i>STARTRK-NG</i> (Desai 2022)                                                 | 26,4 (12,9; 31,3)             | Czerniak                                              | <i>ETV6-NTRK3</i>    | CR  | 31,2*       | 4  |
|                                                                                |                               | Włókniakomięsak typu niemowlęcego                     | <i>ETV6-NTRK3</i>    | CR  | 14,9*       |    |
|                                                                                |                               | Włókniakomięsak typu niemowlęcego                     | <i>EML4-NTRK3</i>    | PR  | 13,8*       |    |

| Badanie (publikacja) | OBS, mediana (95% CI) [mies.] | Populacja                           |                   | BOR | ENT         |   |
|----------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-----|-------------|---|
|                      |                               | Typ guza                            | Typ fuzji         |     | DOR [mies.] | N |
|                      |                               | Mięśniakowłókniak typu niemowlęcego | <i>TPM3-NTRK1</i> | PR  | 3,8*        |   |

\*dane chorego ocenzone podczas ostatniej oceny guza

### 4.2.3. TTR

W badaniu *Desai 2022*, czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) zdefiniowano jako czas od pierwszej dawki do udokumentowania obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) wg oceny BICR. TTR przedstawiono dla najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR) dla poszczególnych chorych.

W okresie obserwacji wynoszącym 26,4 mies. (mediana), TTR w większości przypadków zawierał się w zakresie od 1,7 do 1,9 mies., u jednego chorego TTR wyniósł 3,5 mies.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**  
**Czas do wystąpienia BOR**

| Badanie (publikacja)                                                                  | OBS, mediana (95% CI) [mies.] | Populacja                                             |                      | BOR | ENT         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------|-----|-------------|----|
|                                                                                       |                               | Typ guza                                              | Typ fuzji            |     | TTR [mies.] | N  |
| <b>Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie – pierwotne guzy OUN</b>     |                               |                                                       |                      |     |             |    |
| <i>STARTRK-NG</i> (Desai 2022)                                                        | 26,4 (12,9; 31,3)             | Nabłonkowy nowotwór glejowy                           | <i>ETV6-NTRK3</i>    | CR  | 1,9         | 11 |
|                                                                                       |                               | Glejak o wysokim stopniu złośliwości (NOS)            | <i>TPR-NTRK1</i>     | PR  | 1,8         |    |
|                                                                                       |                               | Glejak zwojowokomórkowy anaplastyczny                 | <i>EML1-NTRK2</i>    | CR  | 1,7         |    |
|                                                                                       |                               | Gwiaździk anaplastyczny                               | <i>ETV6-NTRK3</i>    | CR  | 1,8         |    |
|                                                                                       |                               | Zwojak złośliwy                                       | <i>KANK1-NTRK2</i>   | PR  | 1,9         |    |
|                                                                                       |                               | Glejak                                                | <i>GKAP1-NTRK2</i>   | SDi | n/d         |    |
|                                                                                       |                               | Glejak                                                | <i>ARHGEF2-NTRK1</i> | SDi | n/d         |    |
|                                                                                       |                               | Glejak zwojowokomórkowy                               | <i>BCR-NTRK2</i>     | SDi | n/d         |    |
|                                                                                       |                               | Dwufazowy i wrzecionowaty nabłonkowy nowotwór glejowy | <i>ETV6-NTRK3</i>    | SDi | n/d         |    |
|                                                                                       |                               | Guzkowy desmoplastyczny rdzeniak zarodkowy            | <i>PARP6-NTRK3</i>   | PD  | n/d         |    |
| Glejak o wysokim stopniu złośliwości (NOS)                                            | <i>KIF21B-NTRK1</i>           | n/o                                                   | n/o                  |     |             |    |
| <b>Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie – guzy zewnątrzczaszkowe</b> |                               |                                                       |                      |     |             |    |
|                                                                                       | 26,4 (12,9; 31,3)             | Czerniak                                              | <i>ETV6-NTRK3</i>    | CR  | 1,9         | 4  |

| Badanie (publikacja)    | OBS, mediana (95% CI) [mies.] | Populacja                           |                   | BOR | ENT         |   |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-----|-------------|---|
|                         |                               | Typ guza                            | Typ fuzji         |     | TTR [mies.] | N |
| STARTRK-NG (Desai 2022) |                               | Włókniakomięsak typu niemowlęcego   | <i>ETV6-NTRK3</i> | CR  | 3,5         |   |
|                         |                               | Włókniakomięsak typu niemowlęcego   | <i>EML4-NTRK3</i> | PR  | 1,7         |   |
|                         |                               | Mięśniakowłókniak typu niemowlęcego | <i>TPM3-NTRK1</i> | PR  | 1,9         |   |

### 4.3. Ocena skuteczności entrektynibu w populacji dorosłych – badanie *Krebs 2021*

Celem badania *Krebs 2021* było porównanie skuteczności entrektynibu względem ostatniej stosowanej przez uczestników badania terapii systemowej. Porównanie przeprowadzono za pomocą porównania wewnątrzgrupowego (ang. *inpatient comparisons*), stanowiącego alternatywę dla badań z tradycyjną grupą kontrolną, w tym badań RCT, które aktualnie nie są dostępne. W analizie wykorzystano zebrane retrospektywnie dane z trwającego, otwartego, jednoramiennego badania *STARTRK-2* prowadzonego w populacji chorych dorosłych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (*NTRK*).

U chorych włączonych do badania *STARTRK-2*, terapia systemowa stosowana przed rozpoczęciem leczenia entrektynibem obejmowała: chemioterapię, immunoterapię, przeciwciała monoklonalne, terapię hormonalną oraz terapię celowaną, które stosowano w monoterapii lub w schematach skojarzonych. Zgodnie z wskazaniem rejestracyjnym entrektynib należy stosować, u chorych u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie mogłaby skutkować ciężką chorobą oraz którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora *NTRK* oraz dla których nie istnieją zadowalające opcje terapeutyczne.

W związku z powyższym, terapie zastosowane u chorych z badania *STARTRK-2* przed entrektynibem należy traktować jako ostatnie linie leczenia. Tym samym terapię systemową poprzedzającą leczenie ENT należy uznać za BSC, zdefiniowane w kryteriach włączenia jako zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych. Szczegółowy opis

terapii systemowych poprzedzających terapię entrektytibem przedstawiono w załączniku 10.10.

Do badania *Krebs 2021* zakwalifikowano łącznie 71 chorych z fuzją *NTRK*, włączonych do analizy *STARTRK-2* do 30 kwietnia 2018 r.

Chorych podzielono następnie na 3 kohorty, w zależności od wcześniejszego leczenia systemowego, występowania przerzutów oraz obecności/braku udokumentowanej progresji choroby, w tym:

- chorych bez leczenia BSC w wywiadzie (N=20);
- chorych z co najmniej jedną terapią BSC w wywiadzie (N=51):
  - z udokumentowaną progresją choroby (N=38) lub;
  - bez udokumentowanej progresji choroby w wywiadzie (N=13).

W ramach analizy przedstawiono następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SDi, PD);
- TTD;
- PFS;
- GMI (definiowanego jako stosunek PFS do TTD).

Wyniki raportowano dla daty odcięcia danych 31.10.2018 r.



Szczegóły przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### **4.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie**

Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie ENT ogółem zdefiniowano jako odsetek chorych, u których uzyskano CR (odpowiedź całkowita) lub PR (odpowiedź częściowa).



Spośród 38 chorych leczonych ENT z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii, odnotowano prawie 4-krotną poprawę w zakresie ORR w porównaniu z wcześniejszą terapią systemową – odpowiednio u 23 (60,5%) oraz 6 (15,8%) chorych. U wszystkich chorych z grupy leczonych ENT raportowano poprawę częściową.

Wyniki świadczące o poprawie skuteczności leczenia w zakresie ORR, po zmianie na ENT, odnotowano również w grupie chorych z brakiem udokumentowanej progresji choroby po wcześniejszej terapii (odsetek chorych wyniósł 46,2% w porównaniu z 7,7% przed zmianą leczenia). W grupie chorych nieprzyjmujących wcześniej żadnej terapii, w czasie leczenia ENT aż u 80,0% chorych raportowano ORR. U większości chorych w tej grupie była to poprawa częściowa.

Jak wskazali autorzy publikacji spośród 23 (60,5%) chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii, u których raportowano ORR na leczenie ENT, 10 (43,5%) chorych nigdy nie uzyskało odpowiedzi lepszej niż PD na wcześniejszą terapię. Natomiast spośród 6 (46,2%) chorych z brakiem udokumentowanej progresji choroby po wcześniejszej terapii, u których raportowano ORR na leczenie ENT, u 4 (66,7%) chorych stabilna choroba (SDi) była najlepszą raportowaną odpowiedzią po wcześniejszej terapii. Spośród 7 chorych, którzy byli wcześniej leczeni systemowo i odpowiedzieli na ostatnio stosowaną terapię, 6 (85,7%) chorych odpowiedziało również na leczenie ENT.

Warto również zaznaczyć, że tylko u 1 (5,0%) chorego z grupy nieleczonych wcześniej terapią systemową odnotowano odpowiedź w postaci PD, natomiast u 2 (10,0%) chorych raportowano SDi.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli oraz na rysunkach poniżej.

**Tabela 17.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie ENT oraz wcześniejszą terapię systemową**

| Badanie (publikacja)                                                      | OBS*                                 | Punkt końcowy | ENT       |    | Wcześniejsza terapia systemowa |    |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|-----------|----|--------------------------------|----|
|                                                                           |                                      |               | n (%)     | N  | n (%)                          | N  |
| <b>Chorzy z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii</b> |                                      |               |           |    |                                |    |
| <i>Krebs 2021</i>                                                         | Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=71 | ORR (CR+PR)   | 23 (60,5) | 38 | 6 (15,8)                       | 38 |
|                                                                           |                                      | CR            | 0 (0,0)   |    | 1 (2,6)                        |    |
|                                                                           |                                      | PR            | 23 (60,5) |    | 5 (13,2)                       |    |
|                                                                           |                                      | SDi           | 5 (13,2)  |    | 9 (23,7)                       |    |
|                                                                           |                                      | PD            | 3 (7,9)   |    | 15 (39,5)                      |    |

| Badanie (publikacja)                                                         | OBS*                                 | Punkt końcowy | ENT       |    | Wcześniejsza terapia systemowa |    |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|-----------|----|--------------------------------|----|
|                                                                              |                                      |               | n (%)     | N  | n (%)                          | N  |
|                                                                              |                                      | Nie CR/PD     | 1 (2,6)   |    | 0 (0,0)                        |    |
|                                                                              |                                      | n/o lub b/d   | 6 (15,8)  |    | 8 (21,1)                       |    |
| <b>Chorzy bez udokumentowanej progresji choroby po wcześniejszej terapii</b> |                                      |               |           |    |                                |    |
| <i>Krebs 2021</i>                                                            | Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=71 | ORR (CR+PR)   | 6 (46,2)  | 13 | 1 (7,7)                        | 13 |
|                                                                              |                                      | CR            | 0 (0,0)   |    | 0 (0,0)                        |    |
|                                                                              |                                      | PR            | 6 (46,2)  |    | 1 (7,7)                        |    |
|                                                                              |                                      | SDi           | 2 (15,4)  |    | 6 (46,2)                       |    |
|                                                                              |                                      | PD            | 1 (7,7)   |    | 0 (0,0)                        |    |
|                                                                              |                                      | Nie CR/PD     | 1 (7,7)   |    | 1 (7,7)                        |    |
|                                                                              |                                      | n/o lub b/d   | 3 (23,1)  |    | 5 (38,5)                       |    |
| <b>Chorzy z brakiem wcześniejszej terapii w wywiadzie</b>                    |                                      |               |           |    |                                |    |
| <i>Krebs 2021</i>                                                            | Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./N=71 | ORR (CR+PR)   | 16 (80,0) | 20 | n/d                            | 20 |
|                                                                              |                                      | CR            | 5 (25,0)  |    | n/d                            |    |
|                                                                              |                                      | PR            | 11 (55,0) |    | n/d                            |    |
|                                                                              |                                      | SDi           | 2 (10,0)  |    | n/d                            |    |
|                                                                              |                                      | PD            | 1 (5,0)   |    | n/d                            |    |
|                                                                              |                                      | Nie CR/PD     | 1 (5,0)   |    | n/d                            |    |
|                                                                              |                                      | n/o lub b/d   | 0 (0,0)   |    | n/d                            |    |

\*Dla podanej daty odcięcia danych, mediana okresu obserwacji analizy zbiorczej obejmującej 74 chorych w badaniach ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 wynosi 14,2 (zakres: 0,1; 29,7)

**Rysunek 4.**  
**Odpowiedź na leczenie ENT i wcześniejszą terapię u chorych z udokumentowaną progresją w czasie wcześniejszej terapii**

| Udokumentowana progresja choroby w czasie wcześniejszej terapii (N=38) |                              |     |           |                                |           |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----|-----------|--------------------------------|-----------|
| Typ guza                                                               | Wczesna wcześniejsza terapia |     |           | Najnowsza wcześniejsza terapia | ENT       |
| Rak jelita grubego                                                     |                              |     |           | CR                             | PR        |
| NDRP                                                                   |                              |     |           | PR                             | PR        |
| Rak ginekologiczny                                                     |                              |     | SD        | PR                             | PR        |
| Rak ślinianek (w tym MASC)                                             |                              |     | PD        | PR                             | PR        |
| Rak dróg żółciowych                                                    |                              |     | PD        | PR                             | PR        |
| Mięsak                                                                 |                              |     |           | SD                             | PR        |
| Rak ślinianek (w tym MASC)                                             |                              |     |           | SD                             | PR        |
| Rak tarczycy                                                           |                              |     | SD        | SD                             | PR        |
| Rak ślinianek (w tym MASC)                                             |                              |     | SD        | SD                             | PR        |
| Mięsak                                                                 |                              |     | n/o       | SD                             | PR        |
| Mięsak                                                                 |                              |     |           | PD                             | PR        |
| Mięsak                                                                 |                              |     |           | PD                             | PR        |
| Mięsak                                                                 |                              |     |           | PD                             | PR        |
| Rak neuroendokrynnny                                                   |                              |     |           | PD                             | PR        |
| Rak ślinianek (w tym MASC)                                             |                              |     |           | PD                             | PR        |
| Rak piersi                                                             |                              |     |           | PD                             | PR        |
| Rak ślinianek (w tym MASC)                                             |                              | SD  | PD        | PD                             | PR        |
| Mięsak                                                                 |                              |     | n/o       | PD                             | PR        |
| Rak tarczycy                                                           |                              |     | b/d       | PD                             | PR        |
| NDRP                                                                   |                              |     | b/d       | PD                             | PR        |
| Rak jelita grubego                                                     |                              |     |           | n/o                            | PR        |
| NDRP                                                                   |                              |     | Nie CR/PD | b/d                            | PR        |
| Rak neuroendokrynnny                                                   |                              | PD  | b/d       | b/d                            | PR        |
| Rak tarczycy                                                           |                              |     |           | SD                             | SD        |
| Rak trzustki                                                           |                              |     |           | PD                             | SD        |
| Mięsak                                                                 |                              |     |           | b/d                            | SD        |
| NDRP                                                                   |                              |     | PD        | b/d                            | SD        |
| Mięsak                                                                 |                              |     | b/d       | b/d                            | SD        |
| Rak neuroendokrynnny                                                   |                              |     |           | PD                             | PD        |
| Rak jelita grubego                                                     |                              | SD  | PD        | PD                             | PD        |
| Rak tarczycy                                                           |                              |     | b/d       | b/d                            | PD        |
| Rak ginekologiczny                                                     |                              |     | SD        | SD                             | Nie CR/PD |
| Rak jelita grubego                                                     |                              |     | PR        | PR                             | n/o       |
| Rak neuroendokrynnny                                                   |                              |     |           | SD                             | n/o       |
| Rak jelita grubego                                                     |                              |     | SD        | SD                             | n/o       |
| NDRP                                                                   |                              |     |           | PD                             | n/o       |
| Mięsak                                                                 | PD                           | PD  | SD        | PD                             | n/o       |
| NDRP                                                                   |                              | b/d | b/d       | b/d                            | n/o       |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Krebs 2021

**Rysunek 5.**

**Odpowiedź na leczenie ENT i wcześniejszą terapię u chorych z brakiem udokumentowanej progresji w czasie wcześniejszej terapii**

| Brak udokumentowanej progresji choroby w czasie wcześniejszej terapii (N=13) |                              |    |     |     |     |                                |           |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----|-----|-----|-----|--------------------------------|-----------|
| Typ guza                                                                     | Wczesna wcześniejsza terapia |    |     |     |     | Najnowsza wcześniejsza terapia | ENT       |
| NDRP                                                                         |                              |    |     |     |     | PR                             | PR        |
| Rak trzustki                                                                 |                              |    |     |     |     | PR                             | SD        |
| Mięsak                                                                       |                              |    |     |     |     | b/d                            | SD        |
| NDRP                                                                         |                              |    |     |     |     |                                | Nie CR/PD |
| Rak trzustki                                                                 |                              |    |     |     |     | SD                             | n/o       |
| Rak piersi                                                                   |                              |    | PD  | SD  | SD  | SD                             | b/d       |
| Mięsak                                                                       |                              |    |     |     |     | SD                             | SD        |
| NDRP                                                                         |                              | SD | SD  | SD  | SD  | SD                             | SD        |
| Mięsak                                                                       |                              |    |     |     |     | SD                             | SD        |
| Rak ślinianek (w tym MASC)                                                   |                              |    |     |     | PD  | b/d                            | Nie CR/PD |
| Mięsak                                                                       |                              |    |     | SD  | SD  | SD                             | n/o       |
| Neuroblastoma                                                                |                              | PR | SD  | PD  | PD  | n/o                            | n/o       |
| Rak piersi                                                                   | SD                           | PR | b/d | b/d | b/d | b/d                            | n/o       |

Źródło: Opracowanie własnie na podstawie Krebs 2021

**Rysunek 6.**

**Odpowiedź na leczenie ENT u chorych bez wcześniejszej terapii**

| Brak wcześniejszej terapii (N=20) |           |
|-----------------------------------|-----------|
| Typ guza                          | ENT       |
| NDRP                              | CR        |
| Rak ślinianek (w tym MASC)        | CR        |
| Rak ślinianek (w tym MASC)        | CR        |
| Rak piersi                        | CR        |
| Rak piersi                        | CR        |
| Rak przewodu pokarmowego          | PR        |
| Mięsak                            | PR        |
| Mięsak                            | PR        |
| Rak trzustki                      | PR        |
| NDRP                              | PR        |
| NDRP                              | PR        |
| Rak ślinianek (w tym MASC)        | PR        |
| Rak ślinianek (w tym MASC)        | PR        |
| Rak ślinianek (w tym MASC)        | PR        |
| Rak ślinianek (w tym MASC)        | PR        |
| Rak piersi                        | PR        |
| Rak tarczycy                      | SD        |
| Mięska                            | SD        |
| Rak jelita grubego                | PD        |
| Rak tarczycy                      | Nie CR/PD |

Źródło: Opracowanie własnie na podstawie Krebs 2021

### 4.3.2. Czas do przerwania leczenia (TTD) oraz przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)

Czas do przerwania leczenia (TTD) w badaniu *STARTRK-2* zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia ENT/wcześniejszą terapią systemową do zakończenia leczenia ENT/wcześniejszą terapią systemową z jakiegokolwiek przyczyny.

Z kolei, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowano jako czas od pierwszej dawki ENT do pierwszego udokumentowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu, z powodu jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło wcześniej.

Analiza przeżycia dla CCOD: 31.10.2018 r., dla chorych leczonych ENT z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszych terapiach wykazała podobny przebieg krzywych TTD oraz PFS (HR dla porównania PFS do TTD: 1,08, 95% CI: 0,6; 1,9), z medianą PFS dla ENT wynoszącą 11,2 mies. (95% CI: 6,7; n/o) i medianą TTD dla ENT wynoszącą 9,9 mies. (95% CI: 7,3; 14,8). Krzywe PFS, jak i TTD w grupie ENT były dłuższe niż krzywa TTD dla chorych po ostatniej wcześniejszej terapii, której mediana wynosiła 2,9 mies. (95% CI: 2,0; 4,9).

Podobne wyniki TTD oraz PFS zaobserwowano również dla poszczególnych chorych ze względu na rodzaj nowotworu (kohorta chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszych terapiach) oraz w kohorcie chorych bez udokumentowanej progresji choroby po wcześniejszych terapiach i kohorcie chorych wcześniej nieleczonych.



Szczegółowe dane przedstawiono na poniższych rysunkach oraz w tabeli

**Tabela 18.**

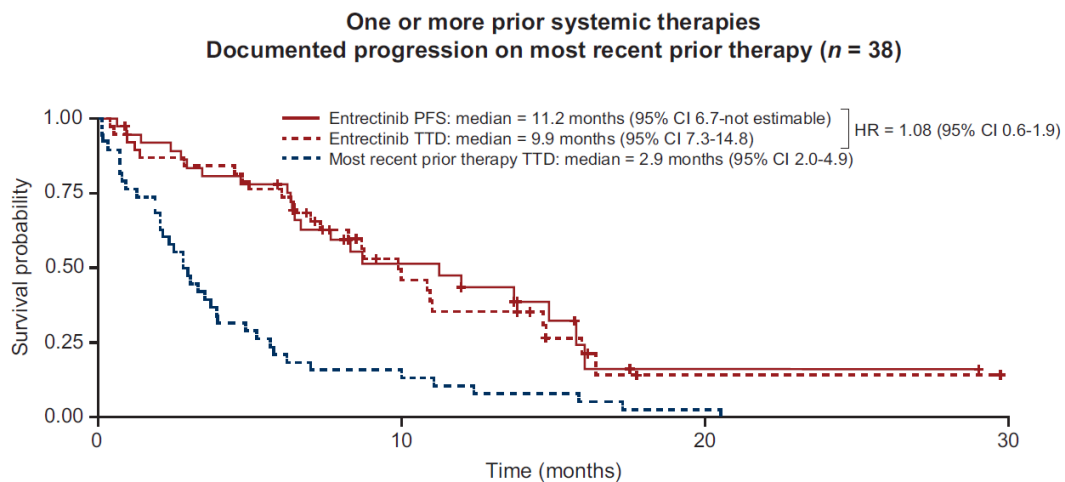
**Czas do przerwania leczenia oraz przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii**

| Badanie (publikacja)                                               | OBS*                       | Punkt końcowy | ENT                      |                        |    | Wcześniejsza terapia systemowa |     |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|--------------------------|------------------------|----|--------------------------------|-----|
|                                                                    |                            |               | Mediana (95% CI) [mies.] | HR PFS vs TTD (95% CI) | N  | Mediana (95% CI) [mies.]       | N   |
| Chorzy z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii |                            |               |                          |                        |    |                                |     |
| Krebs 2021                                                         | CCOD: 31.10.2018 r. (N=71) | PFS           | 11,2 (6,7; n/o)          | 1,08 (0,6; 1,9)        | 38 | b/d                            | b/d |
|                                                                    |                            | TTD           | 9,9 (7,3; 14,8)          |                        |    |                                |     |

\*dla podanej daty odcięcia danych, mediana okresu obserwacji analizy zbiorczej obejmującej chorych w badaniach ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 wynosi dla N=74 – 14,2 (zakres 0,1; 29,7) oraz dla N=150 – 30,6 mies. (95% CI: 27,8; 37,4)

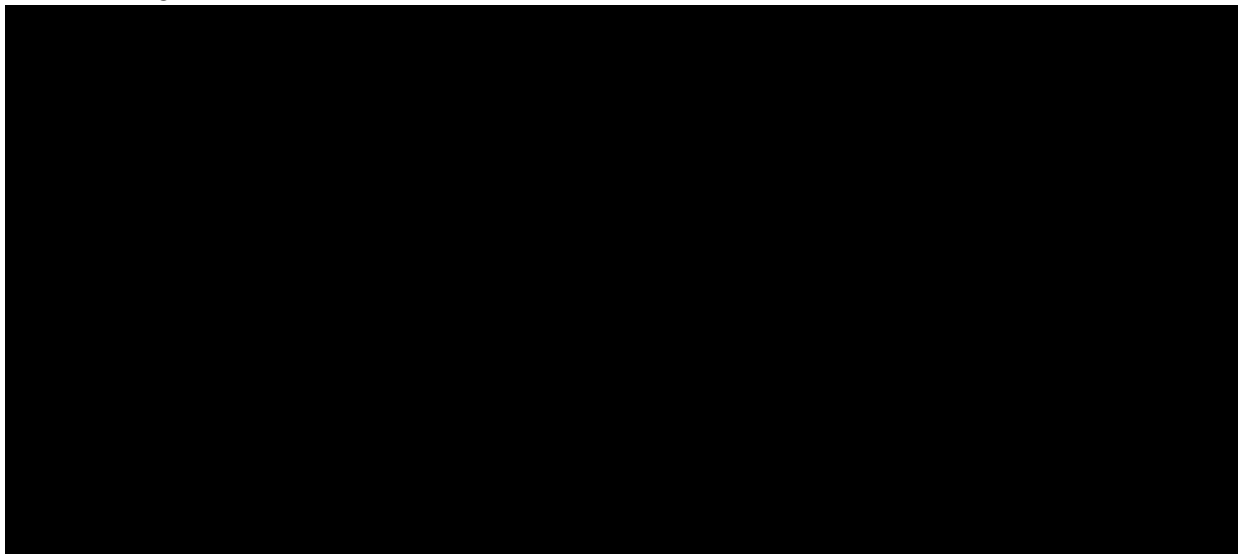
**Rysunek 7.**

**Czas do przerwania leczenia oraz przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszych terapiach**



CCOD: 31.08.2018 r.  
Źródło: Krebs 2021

8.



### 4.3.3. Wskaźnik GMI

Wskaźnik ten wykorzystuje się do oceny korzyści uzyskiwanych z zastosowania terapii celowanych wybranych na podstawie profilowania molekularnego u chorych z zaawansowanym rakiem opornym na leczenie i pozwala na bezpośrednie porównanie różnych metod leczenia u tego samego chorego w czasie. GMI ma wysokie znaczenie kliniczne dla chorych, ponieważ zazwyczaj postrzegają oni nowe leczenie jako skuteczne, gdy odczuwają korzyści przez dłuższy czas niż w przypadku poprzedniej linii leczenia. W związku z tym GMI jest wskaźnikiem wykorzystywanym coraz częściej.

W kluczowej analizie porównywano skuteczność ENT z wcześniejszą terapią systemową przy użyciu wskaźnika GMI w kohorcie chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii. GMI zdefiniowano jako stosunek PFS (po zmianie leczenia na ENT) do TTD (po wcześniejszej terapii systemowej). Za istotną klinicznie przyjęto wartość współczynnika  $GMI \geq 1,3$  (wykazano silną korelację między  $GMI > 1,33$  a poprawą odpowiedzi na leczenie, dłuższą medianą przeżycia całkowitego i PFS w porównaniu z  $GMI \leq 1,33$ ), co więcej, badania potwierdzają, że  $GMI > 1,33$  wiąże się ze istotnie statystyczną poprawą OS.

#### 4.3.3.1. Mediana GMI

Dla CCOD 31.10.2018 r. mediana wskaźnika GMI wynosiła 2,53





W przypadku analizy uwzględniającej dane ocenzurowane dla CCOD: 31.10.2018 r. mediana GMI wyniosła 6,5, [REDACTED] Uzyskane wyniki są wysoce istotne klinicznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
**Mediana GMI u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii**

| Badanie (publikacja)                                                                                              | OBS*                       | Punkt końcowy | ENT                    |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|------------------------|------------|
|                                                                                                                   |                            |               | Mediana (zakres)       | N          |
| <b>Chorzy z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii</b>                                         |                            |               |                        |            |
| [REDACTED]                                                                                                        | [REDACTED]                 | GMI           | [REDACTED]             | [REDACTED] |
| <i>Krebs 2021</i>                                                                                                 | CCOD: 31.10.2018 r. (N=71) | GMI           | 2,53 (0,09; 61,5)      | 38         |
| <b>Chorzy z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii – z uwzględnieniem danych cenzurowanych</b> |                            |               |                        |            |
| [REDACTED]                                                                                                        | [REDACTED]                 | GMI           | [REDACTED]             | [REDACTED] |
| <i>Krebs 2021</i>                                                                                                 | CCOD: 31.10.2018 r. (N=71) | GMI           | 6,5 (95% CI 2,3; 20,3) | 38         |

\*dla podanej daty odcięcia danych, mediana okresu obserwacji analizy zbiorczej obejmującej chorych w badaniach ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 wynosi dla N=74 – 14,2 (zakres 0,1; 29,7) oraz dla N=150 – 30,6 mies. (95% CI: 27,8; 37,4)

#### 4.3.3.2. Prawdopodobieństwo osiągnięcia GMI

Prawdopodobieństwo osiągnięcia założonych wartości progowych wskaźnika GMI obliczono z wykorzystaniem analizy Kaplane-Meiera, w której również uwzględniono chorych ocenzurowanych dla PFS.

Dla CCOD: 31.10.2018 r. obliczone prawdopodobieństwo osiągnięcia GMI  $\geq 1,3$ ,  $\geq 1,5$ ,  $\geq 1,8$  i  $\geq 2,0$  wyniosło odpowiednio 0,77, 0,71, 0,71 i 0,68 [*Krebs 2021*].

[REDACTED]

Szczegóły przedstawiono poniżej.

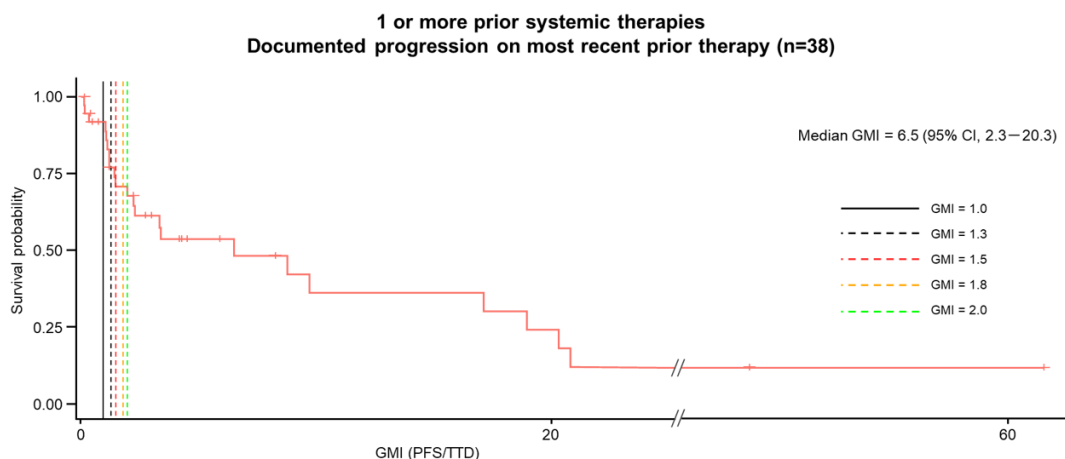


**Tabela 20.**  
**Prawdopodobieństwo osiągnięcia GMI**

| Badanie (publikacja)                                               | OBS                        | Punkt końcowy   | ENT               |    |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------|----|
|                                                                    |                            |                 | Mediana (95% CI)  | N  |
| Chorzy z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii |                            |                 |                   |    |
| <i>Krebs 2021</i>                                                  | CCOD: 31.10.2018 r. (N=71) | <b>GMI ≥1,3</b> | <b>0,77 (b/d)</b> | 38 |
|                                                                    |                            | GMI ≥1,5        | 0,71 (b/d)        |    |
|                                                                    |                            | GMI ≥1,8        | 0,71 (b/d)        |    |
|                                                                    |                            | GMI ≥2,0        | 0,68 (b/d)        |    |

\*dla podanej daty odcięcia danych, mediana okresu obserwacji analizy zbiorczej obejmującej chorych w badaniach ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 wynosi dla N=74 – 14,2 (zakres 0,1; 29,7) oraz dla N=150 – 30,6 mies. (95% CI: 27,8; 37,4)

**Rysunek 9.**  
**Wskaźnik GMI u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszych terapiach**



CCOD: 31.10.2018 r.

Źródło: Krebs 2021

#### 4.3.3.3. Częstość osiągnięcia GMI na poziomie ≥1,3 lub wyższym

Dla CCOD: 31.10.2018 r. u 25 (65,8%) z 38 chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii zaobserwowano GMI ≥1,3 po zmianie leczenia na ENT, co świadczy o skuteczności interwencji badanej. Spójne wyniki raportowano również dla wyższych poziomów GMI.



Należy podkreślić, że każdy wynik GMI >1,3 jest istotny klinicznie.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 21.**  
**Częstość osiągnięcia GMI na poziomie  $\geq 1,3$  lub wyższym**

| Badanie (publikacja)                                               | OBS                        | Punkt końcowy                    | ENT                 |    |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------------|----|
|                                                                    |                            |                                  | n (%)               | N  |
| Chorzy z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii |                            |                                  |                     |    |
|                                                                    |                            |                                  |                     |    |
| <i>Krebs 2021</i>                                                  | CCOD: 31.10.2018 r. (N=71) | GMI <1,0                         | 7 (18,4)**          | 38 |
|                                                                    |                            | <b>GMI <math>\geq 1,3</math></b> | <b>25 (65,8)***</b> |    |
|                                                                    |                            | GMI $\geq 1,5$                   | 23 (60,5)           |    |
|                                                                    |                            | GMI $\geq 1,8$                   | 23 (60,5)           |    |
|                                                                    |                            | GMI $\geq 2,0$                   | 22 (57,9)           |    |

\*dla podanej daty odcięcia danych, mediana okresu obserwacji analizy zbiorczej obejmującej chorych w badaniach ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 wynosi dla N=74 – 14,2 (zakres 0,1; 29,7) oraz dla N=150 – 30,6 mies. (95% CI: 27,8; 37,4)

\*\*4 (57,1%) spośród 7 chorych z GMI <1,0 było ocenianych dla PFS

\*\*\*u 17 chorych zgłoszono PR, u 4 chorych SDi, u 1 chorego PD, u 1 chorego nie CR/PD oraz dla 2 chorych nie przeprowadzono oceny

## 5. Ocena bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane dla ogólnej populacji chorych z obecnością fuzji genów *NTRK*. W raporcie uwzględniono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Do uwzględnionych zdarzeń ogółem przedstawiono także częstości występowania poszczególnych stopni nasilenia tych zdarzeń, o ile były podane.

Wyniki zintegrowanej analizy jednoramiennych, otwartych badań fazy I. i II. dla entrektynibu (badania *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2*), w populacji dorosłych chorych z guzami litymi z obecnością fuzji *NTRK*, dostępne są w zależności od daty odcięcia danych dla:

- 235 chorych – CCOD: 02.08.2021 r., 30,6 mies. (95% CI: 27,8; 37,4);
- 193 chorych – CCOD: 31.08.2020 r., 25,8 mies. (zakres: 0,0; 48,8).

Z kolei wyniki badania *STARTRK-NG*, w populacji pediatrycznej, dostępne są w zależności od daty odcięcia danych dla:

- 43 chorych – CCOD: 17.09.2020 r., 26,4 mies. (95% CI 12,9; 31,3).

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa dla pediatrycznej populacji chorych z obecnością fuzji genów *NTRK*, zdecydowano o przedstawieniu wyników dla populacji ogółem, tj. populacji pediatrycznej, obejmującej chorych z fuzją *NTRK* oraz mutacjami *ROS1* lub *ALK*.

W analizie bezpieczeństwa przyjęto, że mediana czasu obserwacji jest zbliżona do mediany czasu obserwacji w analizie skuteczności, przez wzgląd na brak sprecyzowanych danych w dostępnych dokumentach i publikacjach, a także na takie same daty CCOD.

W publikacji *Demetri 2022* przedstawiono również dane dla 113 chorych, dla wcześniejszej daty odcięcia CCOD: 31.10.2018 r. – okres obserwacji 14,2 mies. (zakres: 0,1; 29,7). Ze względu na znacznie krótszy okres obserwacji i mniejszą liczbę chorych odstąpiono od

prezentacji tych danych, przedstawiono wyłącznie dane obejmujące największą populację w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- zgon;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), w tym SAE związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane (AE);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE).

W podrozdziałach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

## 5.1. Ocena bezpieczeństwa entrektynibu na podstawie analizy zbiorczej – populacja dorosłych

### 5.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W okresie obserwacji 25,8 mies. (mediana) zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem zgłoszono u odpowiednio 99,5% i 90,7% chorych. TRAE o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia stwierdzono u 41,5% chorych.

Większość raportowanych TRAE była odwracalna i ustępowała po zmniejszeniu lub modyfikacji dawki. Przerwa w przyjmowaniu leku z powodu wystąpienia TRAE była konieczna u 33,7% chorych. W przypadku 25,4% chorych z powodu wystąpienia TRAE zmniejszono dawkę ENT. Leczenie ENT z powodu TRAE przerwało jedynie 8,3% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u ok. 12% chorych. AE prawdopodobnie związane z leczeniem prowadzące do zgonu zgłoszono w przypadku 5 chorych. Jak podkreślili autorzy, wszystkie wystąpiły w czasie 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, zatem związek entrektynibu z tymi zgonami był niejasny.

Dla dłuższego okresu obserwacji 30,6 mies. (mediana), ogólny profil bezpieczeństwa był zbieżny z profilem bezpieczeństwa w okresie 25,8 mies. (mediana). ██████████

██████████ TRAE doprowadziły do ██████████ ██████████ ██████████ i 7,2% chorych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**  
**Profil bezpieczeństwa ogółem**

| Badanie*<br>(publikacja)                                  | OBS,<br>mediana,<br>[mies.] | Punkt końcowy                                              | Stopień<br>nasilenia | ENT                     |     |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|-----|
|                                                           |                             |                                                            |                      | n (%)                   | N   |
| <b>Profil bezpieczeństwa ogółem – CCOD: 02.08.2021 r.</b> |                             |                                                            |                      |                         |     |
|                                                           | 30,6 mies.                  |                                                            |                      |                         | 235 |
| ab. konf.<br>Krzakowski<br>2022                           |                             | TRAE prowadzące do przerwania leczenia                     | Dowolny              | 17 (7,2) <sup>^</sup>   |     |
|                                                           |                             | TRAE prowadzące do redukcji dawki leku                     | Dowolny              | 57 (24,3) <sup>^^</sup> |     |
|                                                           |                             | TRAE prowadzące do przerwy w przyjmowaniu leku             | Dowolny              | 77 (32,8)               |     |
| <b>Profil bezpieczeństwa ogółem – CCOD: 31.08.2020 r.</b> |                             |                                                            |                      |                         |     |
| Demetri 2022                                              | 25,8 mies.                  | AE                                                         | Dowolny              | 192 (99,5)              | 193 |
|                                                           |                             | TRAE                                                       | Dowolny              | 175 (90,7)              |     |
|                                                           |                             |                                                            | ≥3.                  | 80 (41,5)               |     |
|                                                           |                             |                                                            | 1.                   | 29 (15,0)               |     |
|                                                           |                             |                                                            | 2.                   | 66 (34,2)               |     |
|                                                           |                             |                                                            | 3.                   | 71 (36,8)               |     |
|                                                           |                             |                                                            | 4.                   | 4 (2,1)                 |     |
|                                                           |                             | SAE związane z leczeniem**                                 | Dowolny              | 24 (12,4)               |     |
|                                                           |                             | TRAE prowadzące do przerwania leczenia                     | Dowolny              | 16 (8,3)                |     |
|                                                           |                             | TRAE prowadzące do redukcji dawki leku***                  | Dowolny              | 49 (25,4)               |     |
|                                                           |                             | TRAE prowadzące do przerwy w przyjmowaniu leku             | Dowolny              | 65 (33,7)               |     |
|                                                           |                             | AE prawdopodobnie związane z leczeniem prowadzące do zgonu | Dowolny              | 5 (2,6)                 |     |

\*analiza zbiorcza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK 2

\*\*najczęściej raportowano zaburzenia układu nerwowego, w tym zawroty głowy i zaburzenia funkcji poznawczych – u 9 (4,7%) chorych

\*\*\*najczęstszymi TRAE prowadzącymi do zmniejszenia dawki były zawroty głowy, niedokrwistość, zmęczenie i zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

<sup>^</sup>wartość n obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji

^najczęściej zgłaszanymi SAE związanymi z leczeniem były zaburzenia poznawcze (1%).

### 5.1.2. Zgony

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu obejmowały głównie zdarzenia z kategorii zaburzeń serca i zaburzeń układu nerwowego. Zgony z poszczególnych przyczyn odnotowywano z częstością poniżej 1%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu

| Badanie*<br>(publikacja)                                                                      | OBS, mediana,<br>[mies.] | Punkt końcowy                      | ENT     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|---------|-----|
|                                                                                               |                          |                                    | n (%)   | N   |
|                                                                                               |                          |                                    |         |     |
| Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z ENT prowadzące do zgonu – CCOD: 31.08.2020 r. |                          |                                    |         |     |
| Demetri 2022                                                                                  | 25,8 mies.               | Blok przedsionkowo-komorowy w MASC | 1 (0,5) | 193 |
|                                                                                               |                          | Nagle zatrzymanie krążenia         | 1 (0,5) |     |
|                                                                                               |                          | Migotanie komór                    | 1 (0,5) |     |
|                                                                                               |                          | Nagły zgon                         | 1 (0,5) |     |
|                                                                                               |                          | Incydent naczyniowo-mózgowy        | 1 (0,5) |     |

\*analiza zbiorcza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK 2

### 5.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W okresie obserwacji 25,8 mies. (mediana) najczęściej raportowano zaburzenia układu nerwowego, w tym zawroty głowy i zaburzenia funkcji poznawczych. Ogólnie częstość występowania poszczególnych SAE związanych z leczeniem była niska (poniżej 2%).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
**Częstość występowania SAE związanych z leczeniem**

| Badanie*<br>(publikacja)                       | OBS, mediana,<br>[mies.] | Punkt końcowy                 | ENT     |     |
|------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------|-----|
|                                                |                          |                               | n (%)   | N   |
| SAE związane z leczeniem – CCOD: 31.08.2020 r. |                          |                               |         |     |
| Zaburzenia układu immunologicznego             |                          |                               |         |     |
| Demetri<br>2022_suppl                          | 25,8 mies.               | Reakcja anafilaktyczna        | 1 (0,5) | 193 |
| Zaburzenia endokrynologiczne                   |                          |                               |         |     |
| Demetri<br>2022_suppl                          | 25,8 mies.               | Hipogonadyzm                  | 1 (0,5) | 193 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania            |                          |                               |         |     |
| Demetri<br>2022_suppl                          | 25,8 mies.               | Zatrzymanie płynów            | 1 (0,5) | 193 |
|                                                |                          | Zespół rozpadu guza           | 1 (0,5) |     |
| Zaburzenia psychiczne                          |                          |                               |         |     |
| Demetri<br>2022_suppl                          | 25,8 mies.               | Stan splątania świadomości    | 1 (0,5) | 193 |
| Zaburzenia układu nerwowego                    |                          |                               |         |     |
| Demetri<br>2022_suppl                          | 25,8 mies.               | Zawroty głowy                 | 3 (1,6) | 193 |
|                                                |                          | Zaburzenia poznawcze          | 2 (1,0) |     |
|                                                |                          | Dyzartria                     | 1 (0,5) |     |
|                                                |                          | Zaburzenia równowagi          | 1 (0,5) |     |
|                                                |                          | Ataksja mózdkowa              | 1 (0,5) |     |
|                                                |                          | Incydent naczyniowo-mózgowy   | 1 (0,5) |     |
|                                                |                          | Padaczka                      | 1 (0,5) |     |
|                                                |                          | Senność                       | 1 (0,5) |     |
| Zawał wzgórza                                  | 1 (0,5)                  |                               |         |     |
| Zaburzenia w obrębie oka                       |                          |                               |         |     |
| Demetri<br>2022_suppl                          | 25,8 mies.               | Podwójne widzenie             | 1 (0,5) | 193 |
| Zaburzenia serca                               |                          |                               |         |     |
|                                                | 25,8 mies.               | Zastoinowa niewydolność serca | 2 (1,0) | 193 |

| Badanie*<br>(publikacja)                                              | OBS, mediana,<br>[mies.] | Punkt końcowy                                      | ENT     |     |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------|---------|-----|
|                                                                       |                          |                                                    | n (%)   | N   |
| Demetri<br>2022_suppl                                                 |                          | Zawał serca                                        | 1 (0,5) |     |
|                                                                       |                          | Zatrzymanie akcji serca                            | 1 (0,5) |     |
|                                                                       |                          | Blok przedsionkowo-komorowy                        | 1 (0,5) |     |
|                                                                       |                          | Migotanie komór                                    | 1 (0,5) |     |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                          |                                                    |         |     |
| Demetri<br>2022_suppl                                                 | 25,8 mies.               | Niedociśnienie                                     | 2 (1,0) | 193 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                          |                                                    |         |     |
| Demetri<br>2022_suppl                                                 | 25,8 mies.               | Duszność                                           | 2 (1,0) | 193 |
|                                                                       |                          | Niedotlenienie                                     | 1 (0,5) |     |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    |                          |                                                    |         |     |
| Demetri<br>2022_suppl                                                 | 25,8 mies.               | Obrzęk obwodowy                                    | 2 (1,0) | 193 |
|                                                                       |                          | Nagły zgon                                         | 1 (0,5) |     |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>                    |                          |                                                    |         |     |
| Demetri<br>2022_suppl                                                 | 25,8 mies.               | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi            | 1 (0,5) | 193 |
|                                                                       |                          | Zwiększenie stężenia AIAT                          | 1 (0,5) |     |
|                                                                       |                          | Zwiększenie aktywności AspAT                       | 1 (0,5) |     |
|                                                                       |                          | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi | 1 (0,5) |     |
|                                                                       |                          | Zwiększenie bilirubiny we krwi                     | 1 (0,5) |     |
|                                                                       |                          | Wydłużenie odstępu QT w EKG                        | 1 (0,5) |     |

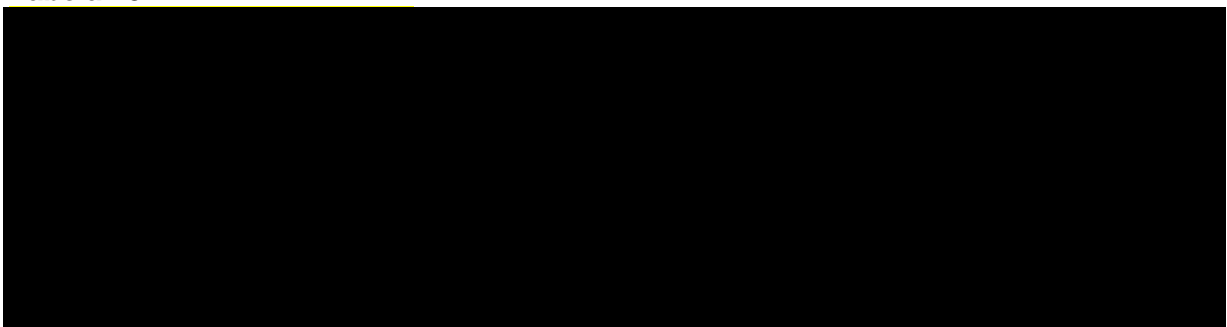
\*analiza zbiorcza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK 2

#### 5.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

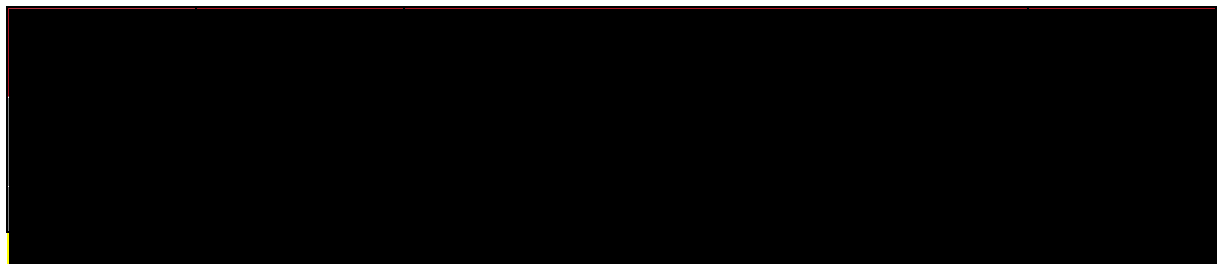


Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25.**







### **5.1.5. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

W okresie obserwacji 25,8 mies. (mediana) najczęściej raportowanymi TRAE o dowolnym stopniu nasilenia ( $\geq 20\%$ ) były zaburzenia smaku (35,2%), biegunka (31,1%), zmęczenie (27,5%), przyrost masy ciała (27,5%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (25,9%), zaparcia (25,9%) oraz zawroty głowy (24,9%). Z kolei najczęściej raportowanymi TRAE o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia ( $\geq 3\%$ ) były przyrost masy ciała (8,3%), niedokrwistość (5,2%) i zmęczenie (4,7%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26.**  
**Częstość występowania TRAE**

| Badanie*<br>(publikacja)                   | OBS, mediana,<br>[mies.]                      | Punkt końcowy            | ENT<br>n (%)/N=193 |         |          |         |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------|--------------------|---------|----------|---------|
|                                            |                                               |                          | Stopień nasilenia^ |         |          |         |
|                                            |                                               |                          | 1                  | 2       | 3        | 4       |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>  |                                               |                          |                    |         |          |         |
| Demetri<br>2022_suppl                      | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Zakażenie dróg moczowych | 0 (0,0)            | 2 (1,0) | 0 (0,0)  | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |                                               |                          |                    |         |          |         |
| Demetri<br>2022_suppl                      | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Niedokrwistość           | 14 (7,3)           | 9 (4,7) | 10 (5,2) | 0 (0,0) |
|                                            |                                               | Neutropenia              | 5 (2,6)            | 2 (1,0) | 4 (2,1)  | 0 (0,0) |
|                                            |                                               | Limfopenia               | 2 (1,0)            | 0 (0,0) | 1 (0,5)  | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  |                                               |                          |                    |         |          |         |
| Demetri<br>2022_suppl                      | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Reakcja anafilaktyczna   | 0 (0,0)            | 0 (0,0) | 1 (0,5)  | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                                               |                          |                    |         |          |         |
| Demetri<br>2022_suppl                      | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Hiperurykemia            | 10 (5,2)           | 2 (1,0) | 1 (0,5)  | 3 (1,6) |
|                                            |                                               | Hipofosfatemia           | 1 (0,5)            | 2 (1,0) | 2 (1,0)  | 0 (0,0) |
|                                            |                                               | Zwiększony apetyt        | 4 (2,1)            | 0 (0,0) | 1 (0,5)  | 0 (0,0) |
|                                            |                                               | Hipokaliemia             | 2 (1,0)            | 0 (0,0) | 1 (0,5)  | 0 (0,0) |
|                                            |                                               | Hiponatremia             | 3 (1,6)            | 0 (0,0) | 1 (0,5)  | 0 (0,0) |
|                                            |                                               | Zatrzymanie płynów       | 1 (0,5)            | 0 (0,0) | 1 (0,5)  | 0 (0,0) |
|                                            |                                               | Hipokalcemia             | 1 (0,5)            | 0 (0,0) | 1 (0,5)  | 0 (0,0) |

| Badanie*<br>(publikacja)           | OBS, mediana,<br>[mies.]                      | Punkt końcowy                | ENT<br>n (%)/N=193 |          |         |         |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|--------------------|----------|---------|---------|
|                                    |                                               |                              | Stopień nasilenia^ |          |         |         |
|                                    |                                               |                              | 1                  | 2        | 3       | 4       |
|                                    |                                               | Hipermagnezemia              | 0 (0,0)            | 0 (0,0)  | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
|                                    |                                               | Zespół rozpadu guza          | 0 (0,0)            | 0 (0,0)  | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
|                                    |                                               | Odwodnienie                  | 2 (1,0)            | 3 (1,6)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                    |                                               | Hiperkaliemia                | 2 (1,0)            | 0 (0,0)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                    |                                               | Hipertriglicydemia           | 2 (1,0)            | 0 (0,0)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                    |                                               | Hipoalbuminemia              | 1 (0,5)            | 0 (0,0)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                    |                                               | Hiperglikemia                | 1 (0,5)            | 0 (0,0)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>       |                                               |                              |                    |          |         |         |
| Demetri<br>2022_suppl              | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Stan splątania świadomości   | 5 (2,6)            | 2 (1,0)  | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
|                                    |                                               | Lęk                          | 0 (0,0)            | 0 (0,0)  | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b> |                                               |                              |                    |          |         |         |
| Demetri<br>2022_suppl              | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Zaburzenia smaku             | 54 (28,0)          | 14 (7,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                    |                                               | Zawroty głowy                | 29 (15,0)          | 14 (7,3) | 5 (2,6) | 0 (0,0) |
|                                    |                                               | Parestezja                   | 20 (10,4)          | 3 (1,6)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                    |                                               | Obwodowa neuropatia czuciowa | 9 (4,7)            | 4 (2,1)  | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
|                                    |                                               | Zaburzenia poznawcze         | 4 (2,1)            | 3 (1,6)  | 2 (1,0) | 0 (0,0) |
|                                    |                                               | Omdlenie                     | 0 (0,0)            | 0 (0,0)  | 2 (1,0) | 0 (0,0) |
|                                    |                                               | Zawał wzgórza                | 0 (0,0)            | 0 (0,0)  | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
|                                    |                                               | Przeczulica                  | 13 (6,7)           | 1 (0,5)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Neuropatia obwodowa                | 7 (3,6)                                       | 4 (2,1)                      | 0 (0,0)            | 0 (0,0)  |         |         |

| Badanie*<br>(publikacja)                                              | OBS, mediana,<br>[mies.]                      | Punkt końcowy                 | ENT<br>n (%)/N=193 |         |         |         |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------|---------|---------|
|                                                                       |                                               |                               | Stopień nasilenia^ |         |         |         |
|                                                                       |                                               |                               | 1                  | 2       | 3       | 4       |
|                                                                       |                                               | Zakłócenie uwagi              | 5 (2,6)            | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                                                       |                                               | Ataksja                       | 2 (1,0)            | 4 (2,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                                                       |                                               | Dyzartria                     | 2 (1,0)            | 2 (1,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                                                       |                                               | Amnezja                       | 2 (1,0)            | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia w obrębie oka</b>                                       |                                               |                               |                    |         |         |         |
| Demetri<br>2022_suppl                                                 | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Podwójne widzenie             | 0 (0,0)            | 1 (0,5) | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |                                               |                               |                    |         |         |         |
| Demetri<br>2022_suppl                                                 | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Zawroty głowy                 | 7 (3,6)            | 1 (0,5) | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                               |                               |                    |         |         |         |
| Demetri<br>2022_suppl                                                 | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Zawał serca                   | 0 (0,0)            | 0 (0,0) | 2 (1,0) | 0 (0,0) |
|                                                                       |                                               | Zastoinowa niewydolność serca | 0 (0,0)            | 0 (0,0) | 2 (1,0) | 0 (0,0) |
|                                                                       |                                               | Dysfunkcja lewej komory       | 0 (0,0)            | 1 (0,5) | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                               |                               |                    |         |         |         |
| Demetri<br>2022_suppl                                                 | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Niedociśnienie                | 1 (0,5)            | 2 (1,0) | 2 (1,0) | 0 (0,0) |
|                                                                       |                                               | Niedociśnienie ortostatyczne  | 0 (0,0)            | 0 (0,0) | 1 (0,9) | 0 (0,0) |
|                                                                       |                                               | Nadciśnienie                  | 0 (0,0)            | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                               |                               |                    |         |         |         |
|                                                                       |                                               | Duszność                      | 6 (3,1)            | 3 (1,6) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |

| Badanie*<br>(publikacja)                                 | OBS, mediana,<br>[mies.]                      | Punkt końcowy            | ENT<br>n (%)/N=193 |          |         |         |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------|--------------------|----------|---------|---------|
|                                                          |                                               |                          | Stopień nasilenia^ |          |         |         |
|                                                          |                                               |                          | 1                  | 2        | 3       | 4       |
| Demetri<br>2022_suppl                                    | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Niedotlenienie           | 1 (0,5)            | 1 (0,5)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        |                                               |                          |                    |          |         |         |
| Demetri<br>2022_suppl                                    | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Biegunka                 | 39 (20,2)          | 17 (8,8) | 4 (2,1) | 0 (0,0) |
|                                                          |                                               | Zaparcia                 | 35 (18,1)          | 15 (7,8) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                                          |                                               | Mdłości                  | 28 (14,5)          | 4 (2,1)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                                          |                                               | Wymioty                  | 17 (8,8)           | 3 (1,6)  | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |                                               |                          |                    |          |         |         |
| Demetri<br>2022_suppl                                    | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Wysypka grudkowo-plamisa | 2 (1,0)            | 0 (0,0)  | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
|                                                          |                                               | Wysypka                  | 7 (3,6)            | 2 (1,0)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                                          |                                               | Świąd                    | 3 (1,6)            | 3 (1,6)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                                          |                                               | Ból skóry                | 7 (3,6)            | 0 (0,0)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                                          |                                               | Rumień                   | 1 (0,5)            | 0 (0,0)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                                          |                                               | Pokrzywka                | 1 (0,5)            | 0 (0,0)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                               |                          |                    |          |         |         |
| Demetri<br>2022_suppl                                    | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Ból mięśni               | 16 (8,3)           | 4 (2,1)  | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
|                                                          |                                               | Oslabienie mięśni        | 7 (3,6)            | 2 (1,0)  | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
|                                                          |                                               | Zapalenie kości i stawów | 0 (0,0)            | 0 (0,0)  | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
|                                                          |                                               | Ból stawów               | 7 (3,6)            | 3 (1,6)  | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                                               |                          |                    |          |         |         |

| Badanie*<br>(publikacja)                           | OBS, mediana,<br>[mies.]                      | Punkt końcowy                           | ENT<br>n (%)/N=193 |          |          |         |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|----------|----------|---------|
|                                                    |                                               |                                         | Stopień nasilenia^ |          |          |         |
|                                                    |                                               |                                         | 1                  | 2        | 3        | 4       |
| Demetri<br>2022_suppl                              | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Przewlekła choroba nerek                | 0 (0,0)            | 1 (0,5)  | 2 (1,0)  | 0 (0,0) |
|                                                    |                                               | Zatrzymanie moczu                       | 2 (1,0)            | 0 (0,0)  | 1 (0,5)  | 0 (0,0) |
|                                                    |                                               | Ostre uszkodzenie nerek                 | 3 (1,6)            | 1 (0,5)  | 0 (0,0)  | 0 (0,0) |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |                                               |                                         |                    |          |          |         |
| Demetri<br>2022_suppl                              | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Zmęczenie                               | 27 (14,0)          | 17 (8,8) | 9 (4,7)  | 0 (0,0) |
|                                                    |                                               | Obrzęk obwodowy                         | 25 (13,0)          | 9 (4,7)  | 1 (0,5)  | 0 (0,0) |
|                                                    |                                               | Astenia                                 | 8 (4,1)            | 2 (1,0)  | 2 (1,0)  | 0 (0,0) |
|                                                    |                                               | Obrzęk                                  | 3 (1,6)            | 1 (0,5)  | 2 (1,0)  | 0 (0,0) |
|                                                    |                                               | Zlokalizowany obrzęk                    | 1 (0,5)            | 1 (0,5)  | 1 (0,5)  | 0 (0,0) |
|                                                    |                                               | Gorączka                                | 4 (2,1)            | 0 (0,0)  | 0 (0,0)  | 0 (0,0) |
|                                                    |                                               | Ból                                     | 2 (1,0)            | 1 (0,5)  | 0 (0,0)  | 0 (0,0) |
|                                                    |                                               | Obrzęk obwodowy                         | 3 (1,6)            | 1 (0,5)  | 0 (0,0)  | 0 (0,0) |
| Uogólniony obrzęk                                  | 0 (0,0)                                       | 1 (0,5)                                 | 0 (0,0)            | 0 (0,0)  |          |         |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b> |                                               |                                         |                    |          |          |         |
| Demetri<br>2022_suppl                              | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | 32 (16,6)          | 16 (8,3) | 2 (1,0)  | 0 (0,0) |
|                                                    |                                               | Przyrost masy ciała                     | 23 (11,9)          | 14 (7,3) | 16 (8,3) | 0 (0,0) |
|                                                    |                                               | Zwiększona aktywność AspAT              | 21 (10,9)          | 7 (3,6)  | 3 (1,6)  | 1 (0,5) |
|                                                    |                                               | Zwiększenie stężenia AlAT               | 21 (10,9)          | 5 (2,6)  | 3 (1,6)  | 1 (0,5) |
|                                                    |                                               | Zmniejszenie liczby neutrofilii         | 5 (2,6)            | 6 (3,1)  | 4 (2,1)  | 0 (0,0) |
|                                                    |                                               | Zmniejszenie liczby białych krwinek     | 8 (4,1)            | 5 (2,6)  | 1 (0,5)  | 0 (0,0) |

| Badanie*<br>(publikacja)                         | OBS, mediana,<br>[mies.]                      | Punkt końcowy                                | ENT<br>n (%)/N=193 |         |         |         |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|---------|---------|---------|
|                                                  |                                               |                                              | Stopień nasilenia^ |         |         |         |
|                                                  |                                               |                                              | 1                  | 2       | 3       | 4       |
|                                                  |                                               | Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi | 3 (1,6)            | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,5) |
|                                                  |                                               | Wydłużenie odstępu QT w EKG                  | 2 (1,0)            | 0 (0,0) | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
|                                                  |                                               | Zmniejszenie frakcji wyrzutowej              | 0 (0,0)            | 0 (0,0) | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
|                                                  |                                               | Zmniejszenie liczby limfocytów               | 1 (0,5)            | 3 (1,6) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                                  |                                               | Zwiększenie aktywność PK kreatyny we krwi    | 2 (1,0)            | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                                  |                                               | Zmniejszenie liczby płytek krwi              | 3 (1,6)            | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                                  |                                               | Zmniejszenie masy ciała                      | 2 (1,0)            | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b> |                                               |                                              |                    |         |         |         |
| Demetri<br>2022_suppl                            | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Upadek                                       | 3 (1,6)            | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
|                                                  |                                               | Złamanie stopy                               | 0 (0,0)            | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |

\*analiza zbiorcza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK 2

^AE związane z leczeniem przedstawiono według najwyższego stopnia nasilenia, w przypadku częstości  $\geq 10\%$  lub wystąpienia  $\geq 1$  zdarzenia o stopniu nasilenia 3. lub 4.

### 5.1.6. Zdarzenia niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 20\%$  chorych) zdarzeniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były zaburzenia smaku, zawroty głowy, zaparcia, biegunka, nudności, zmęczenie, obrzęk obwodowy, przyrost masy ciała, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność AIAT i AspAT, niedokrwistość oraz duszność.

Z kolei najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 5\%$  chorych) zdarzeniami niepożądanymi o 3.-4. stopniu nasilenia były zapalenie płuc, niedokrwistość oraz wzrost masy ciała, odnotowane odpowiednio u 19,1% i 13,2% chorych. Pozostałe zdarzenia niepożądane stopnia 3-5 występujące u  $\geq 5\%$  chorych to: zmęczenie, niedotlenienie, zapalenie płuc oraz duszność.

W tabeli poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

**Tabela 27.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

| Badanie*<br>(publikacja)                   | OBS, mediana,<br>[mies.]                      | Punkt końcowy                      | Stopień<br>nasilenia | ENT       |     |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|----------------------|-----------|-----|
|                                            |                                               |                                    |                      | n (%)     | N   |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>  |                                               |                                    |                      |           |     |
|                                            |                                               |                                    |                      |           |     |
| Demetri 2022                               | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Zakażenie dróg moczowych           | Dowolny              | 38 (19,7) | 193 |
|                                            |                                               | Zakażenia górnych dróg oddechowych | Dowolny              | 17 (8,8)  |     |
|                                            |                                               | Zapalenie płuc                     | Dowolny              | 17 (8,8)  |     |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |                                               |                                    |                      |           |     |
|                                            |                                               |                                    |                      |           |     |
| Demetri 2022                               | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Niedokrwistość                     | Dowolny              | 62 (32,1) | 193 |
|                                            |                                               | Neutropenia                        | Dowolny              | 13 (6,7)  |     |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                                               |                                    |                      |           |     |
|                                            |                                               |                                    |                      |           |     |
| Demetri 2022                               |                                               | Hiperurykemia                      | Dowolny              | 23 (11,9) | 193 |
|                                            |                                               | Odwodnienie                        | Dowolny              | 17 (8,8)  |     |



| Badanie*<br>(publikacja)           | OBS, mediana,<br>[mies.]                      | Punkt końcowy                                  | Stopień<br>nasilenia | ENT       |     |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------|-----------|-----|
|                                    |                                               |                                                |                      | n (%)     | N   |
|                                    | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Hipokalcemia                                   | Dowolny              | 17 (8,8)  |     |
|                                    |                                               | Zmniejszony apetyt                             | Dowolny              | 16 (8,3)  |     |
|                                    |                                               | Hipokaliemia                                   | Dowolny              | 15 (7,8)  |     |
|                                    |                                               | Hiperglikemia                                  | Dowolny              | 15 (7,8)  |     |
|                                    |                                               | Hipoalbuminemia                                | Dowolny              | 13 (6,7)  |     |
|                                    |                                               | Hiperkaliemia                                  | Dowolny              | 12 (6,2)  |     |
|                                    |                                               | Hipomagnezemia                                 | Dowolny              | 11 (5,7)  |     |
|                                    |                                               | Hipofosfatemia                                 | Dowolny              | 10 (5,2)  |     |
|                                    |                                               | Hiponatremia                                   | Dowolny              | 10 (5,2)  |     |
|                                    |                                               | Hipernatremia                                  | Dowolny              | 9 (4,7)   |     |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>       |                                               |                                                |                      |           |     |
| Demetri 2022                       | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Bezsensowność                                  | Dowolny              | 18 (9,3)  | 193 |
|                                    |                                               | Stan splątania świadomości                     | Dowolny              | 13 (6,7)  |     |
|                                    |                                               | Niepokój                                       | Dowolny              | 11 (5,7)  |     |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b> |                                               |                                                |                      |           |     |
|                                    |                                               |                                                |                      |           |     |
| Demetri 2022                       | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Zaburzenia smaku (ang. <i>dysgeusia</i> )      | Dowolny              | 71 (36,8) | 193 |
|                                    |                                               | Zawroty głowy                                  | Dowolny              | 69 (35,8) |     |
|                                    |                                               | Ból głowy                                      | Dowolny              | 29 (15,0) |     |
|                                    |                                               | Parestezja                                     | Dowolny              | 28 (14,5) |     |
|                                    |                                               | Obwodowa neuropatia czuciowa                   | Dowolny              | 17 (8,8)  |     |
|                                    |                                               | Przeczulica (hiperestezja)                     | Dowolny              | 16 (8,3)  |     |
|                                    |                                               | Neuropatia obwodowa                            | Dowolny              | 15 (7,8)  |     |
|                                    |                                               | Zaburzenia smaku (ang. <i>taste disorder</i> ) | Dowolny              | 14 (7,3)  |     |
|                                    |                                               | Zaburzenia poznawcze                           | Dowolny              | 12 (6,2)  |     |
|                                    |                                               | Omdlenie                                       | Dowolny              | 11 (5,7)  |     |
|                                    |                                               | Ataksja                                        | Dowolny              | 10 (5,2)  |     |
|                                    |                                               | Senność                                        | Dowolny              | 8 (4,1)   |     |
| <b>Zaburzenia w obrębie oka</b>    |                                               |                                                |                      |           |     |
| Demetri 2022                       | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Rozmyty obraz                                  | Dowolny              | 17 (8,8)  | 193 |
|                                    |                                               | Suchość oka                                    | Dowolny              | 10 (5,2)  |     |
|                                    |                                               | Światłowstręt                                  | Dowolny              | 7 (3,6)   |     |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>  |                                               |                                                |                      |           |     |

| Badanie*<br>(publikacja)                                              | OBS, mediana,<br>[mies.]                      | Punkt końcowy               | Stopień<br>nasilenia | ENT       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------|-----|
|                                                                       |                                               |                             |                      | n (%)     | N   |
| Demetri 2022                                                          | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Zawroty głowy               | Dowolny              | 12 (6,2)  | 193 |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                               |                             |                      |           |     |
| Demetri 2022                                                          | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Niedociśnienie              | Dowolny              | 30 (15,5) | 193 |
|                                                                       |                                               | Nadciśnienie                | Dowolny              | 10 (5,2)  |     |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                               |                             |                      |           |     |
| Demetri 2022                                                          | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Duszność                    | Dowolny              | 41 (21,2) | 193 |
|                                                                       |                                               | Kaszel                      | Dowolny              | 33 (17,1) |     |
|                                                                       |                                               | Wysięk opłucnowy            | Dowolny              | 13 (6,7)  |     |
|                                                                       |                                               | Niedotlenienie              | Dowolny              | 12 (6,2)  |     |
|                                                                       |                                               | Zatorowość płucna           | Dowolny              | 11 (5,7)  |     |
|                                                                       |                                               | Ból jamy ustnej i gardła    | Dowolny              | 10 (5,2)  |     |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                               |                             |                      |           |     |
| Demetri 2022                                                          | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Biegunka                    | Dowolny              | 79 (40,9) | 193 |
|                                                                       |                                               | Zaparcie                    | Dowolny              | 76 (39,4) |     |
|                                                                       |                                               | Nudności                    | Dowolny              | 56 (29,0) |     |
|                                                                       |                                               | Wymioty                     | Dowolny              | 36 (18,7) |     |
|                                                                       |                                               | Ból brzucha                 | Dowolny              | 26 (13,5) |     |
|                                                                       |                                               | Trudności z połykaniem      | Dowolny              | 18 (9,3)  |     |
|                                                                       |                                               | Suchość w ustach            | Dowolny              | 16 (8,3)  |     |
|                                                                       |                                               | Niestrawność                | Dowolny              | 13 (6,7)  |     |
|                                                                       |                                               | Choroba refluksowa przełyku | Dowolny              | 12 (6,2)  |     |
|                                                                       |                                               | Ból nadbrzusza              | Dowolny              | 11 (5,7)  |     |
|                                                                       |                                               | Rozdęcie brzucha            | Dowolny              | 10 (5,2)  |     |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |                                               |                             |                      |           |     |

| Badanie*<br>(publikacja)                                 | OBS, mediana,<br>[mies.]                      | Punkt końcowy                                         | Stopień<br>nasilenia | ENT       |     |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------|-----------|-----|
|                                                          |                                               |                                                       |                      | n (%)     | N   |
| Demetri 2022                                             | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Wysypka                                               | Dowolny              | 18 (9,3)  | 193 |
|                                                          |                                               | Sucha skóra                                           | Dowolny              | 11 (5,7)  |     |
|                                                          |                                               | Świąd                                                 | Dowolny              | 9 (4,7)   |     |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                               |                                                       |                      |           |     |
| Demetri 2022                                             | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Ból mięśni                                            | Dowolny              | 35 (18,1) | 193 |
|                                                          |                                               | Ból stawów                                            | Dowolny              | 29 (15,0) |     |
|                                                          |                                               | Ból kończyny                                          | Dowolny              | 29 (15,0) |     |
|                                                          |                                               | Ból pleców                                            | Dowolny              | 17 (8,8)  |     |
|                                                          |                                               | Oslabienie mięśni                                     | Dowolny              | 15 (7,8)  |     |
|                                                          |                                               | Skurcze mięśni                                        | Dowolny              | 11 (5,7)  |     |
|                                                          |                                               | Ból mięśniowo-szkieletowy                             | Dowolny              | 10 (5,2)  |     |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                                               |                                                       |                      |           |     |
| Demetri 2022                                             | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Ostre uszkodzenie nerek                               | Dowolny              | 15 (7,8)  | 193 |
|                                                          |                                               | Niemожność utrzymania moczu                           | Dowolny              | 11 (5,7)  |     |
|                                                          |                                               | Zatrzymanie moczu                                     | Dowolny              | 7 (3,6)   |     |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>         |                                               |                                                       |                      |           |     |
| Demetri 2022                                             | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Upadek                                                | Dowolny              | 24 (12,4) | 193 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                                               |                                                       |                      |           |     |
|                                                          |                                               |                                                       |                      |           |     |
| Demetri 2022                                             | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Zmęczenie                                             | Dowolny              | 66 (34,2) | 193 |
|                                                          |                                               | Obrzęk obwodowy<br>(ang. <i>oedema peripheral</i> )   | Dowolny              | 59 (30,6) |     |
|                                                          |                                               | Gorączka                                              | Dowolny              | 27 (14,0) |     |
|                                                          |                                               | Zaburzenia chodu                                      | Dowolny              | 19 (9,8)  |     |
|                                                          |                                               | Astenia                                               | Dowolny              | 17 (8,8)  |     |
|                                                          |                                               | Ból                                                   | Dowolny              | 11 (5,7)  |     |
|                                                          |                                               | Obrzęk                                                | Dowolny              | 10 (5,2)  |     |
|                                                          |                                               | Obrzęk obwodowy<br>(ang. <i>peripheral swelling</i> ) | Dowolny              | 10 (5,2)  |     |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>       |                                               |                                                       |                      |           |     |
|                                                          |                                               |                                                       |                      |           |     |

| Badanie*<br>(publikacja) | OBS, mediana,<br>[mies.]                      | Punkt końcowy                                    | Stopień<br>nasilenia | ENT       |     |
|--------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------|-----------|-----|
|                          |                                               |                                                  |                      | n (%)     | N   |
| Demetri 2022             | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r. | Przyrost masy ciała                              | Dowolny              | 67 (34,7) | 193 |
|                          |                                               | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi          | Dowolny              | 64 (33,2) |     |
|                          |                                               | Zwiększona aktywność AlAT                        | Dowolny              | 44 (22,8) |     |
|                          |                                               | Zwiększona aktywność AspAT                       | Dowolny              | 41 (21,2) |     |
|                          |                                               | Zmniejszyła się liczba neutrofilii               | Dowolny              | 16 (8,3)  |     |
|                          |                                               | Zmniejszyła się liczba białych krwinek           | Dowolny              | 16 (8,3)  |     |
|                          |                                               | Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi | Dowolny              | 15 (7,8)  |     |
|                          |                                               | Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi      | Dowolny              | 10 (5,2)  |     |

\*analiza zbiorcza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK 2

## 5.2. Ocena bezpieczeństwa entrektynibu na podstawie badania STARTRK-NG – populacja pediatryczna

### 5.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

|            |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Dla okresu obserwacji 26,4 mies. (CCOD 17.09.2020 r.) nie raportowano żadnego AE związanego z leczeniem prowadzącego do zgonu. TRAE dowolnego stopnia nasilenia raportowano u 97,7% chorych, natomiast stopnia  $\geq 3$ . u 53,5% chorych. AE prowadzące do przerwania leczenia występowały u 18,6% chorych. Zdarzenia niepożądane dowolnego

stopnia nasilenia wystąpiły u wszystkich chorych w okresie obserwacji 26,4 mies., natomiast AE stopnia  $\geq 3$ . wystąpiły u 76,7% chorych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**  
**Profil bezpieczeństwa**

| Badanie (publikacja)                               | OBS, mediana | Punkt końcowy          | Stopień nasilenia | ENT        |    |
|----------------------------------------------------|--------------|------------------------|-------------------|------------|----|
|                                                    |              |                        |                   | n (%)      | N  |
|                                                    |              |                        |                   |            |    |
| Profil bezpieczeństwa ogółem – CCOD: 17.09.2020 r. |              |                        |                   |            |    |
| Desai 2022                                         | 26,4 mies.   | AE                     | Dowolny           | 43 (100,0) | 43 |
|                                                    |              |                        | $\geq 3$ .        | 33 (76,7)  |    |
|                                                    |              | TRAE                   | Dowolny           | 42 (97,7)  |    |
|                                                    |              |                        | 1.-2.             | 19 (44,2)  |    |
|                                                    |              |                        | 3.-4.             | 23 (53,5)  |    |
| AE prowadzące do przerwania leczenia               | Dowolny      | 8 (18,6) <sup>14</sup> |                   |            |    |

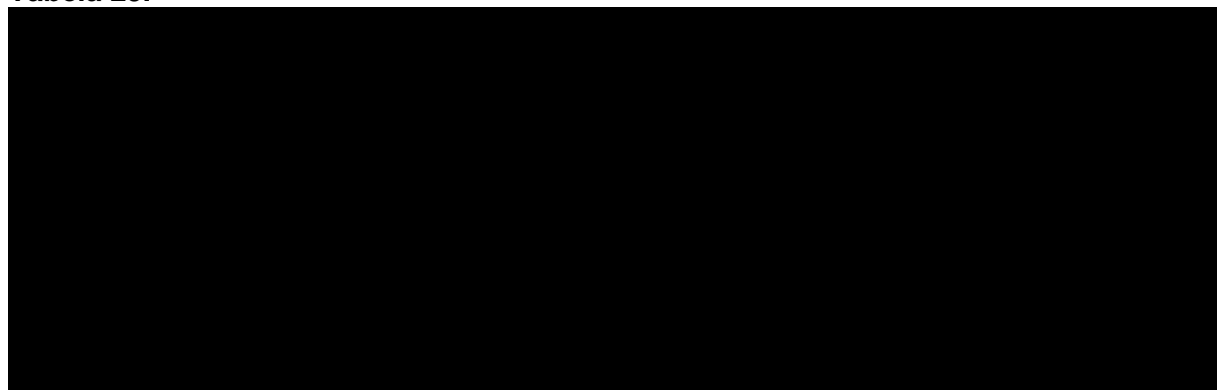
<sup>14</sup> złamania (3 chorych), duszność, zapalenie mózgu, zapalenie trzustki, zwiększona aktywność AIAT i obrzęk płuc (po 1 chorym)

| Badanie (publikacja) | OBS, mediana | Punkt końcowy                                                                                          | Stopień nasilenia | ENT                     |    |
|----------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|----|
|                      |              |                                                                                                        |                   | n (%)                   | N  |
|                      |              | AE prowadzące do redukcji dawki leku                                                                   | Dowolny           | 16 (37,2) <sup>15</sup> |    |
|                      |              | AE prowadzące do przerwy w przyjmowaniu leku                                                           | Dowolny           | 21 (48,8)               |    |
|                      |              | AE prowadzące do redukcji dawki wśród chorych przyjmujących obie postaci leku (MTD/RP2D) <sup>16</sup> | Dowolny           | 13 (38,2)               | 34 |
|                      |              | AE prowadzące do przerwania leczenia wśród chorych przyjmujących obie postaci leku (MTD/RP2D)          | Dowolny           | 7 (20,6)                |    |
|                      |              | AE prowadzące do zgonu                                                                                 | Dowolny           | 0 (0,0)                 | 43 |
|                      |              | TRAE prowadzące do zgonu                                                                               | Dowolny           | 0 (0,0)                 |    |

### 5.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29.**



<sup>15</sup> zwiększenie masy ciała (5 chorych), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (2 chorych), wydłużony skorygowany odstęp QT, ataksja, zaburzenia smaku, ból głowy, zmęczenie, okresowe epizody upadków, zmniejszenie liczby neutrofilii, obustronne złamanie kości udowej i obrzęk płuc (po 1 chorym)

<sup>16</sup> mediana 149 dni po pierwszej dawce ENT

### 5.2.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Najczęściej raportowanymi TRAE o dowolnym stopniu nasilenia były: zwiększona masa ciała (48,8%), niedokrwistość (39,5%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (39,5%) oraz mdłości (34,9%).

Większość raportowanych TRAE miała stopień nasilenia 1.-2., najczęściej raportowanymi TRAE o stopniu nasilenia 3.-4. były zwiększona masa ciała i zmniejszenie liczby neutrofilii (po 16,3%).

Złamania kości wystąpiły u 20,9%. Większość złamań miała maksymalny stopień nasilenia 2., jak wskazano przez autorów badania 8 (61,5%) z 13 złamań uznano za związane z ENT, z czego 2 (15,4%), nie zostały wyleczone w momencie odcięcia danych. Jedenaście (84,6%) z 13 złamań zostało wyleczonych/zagoiło się, do daty odcięcia danych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u  $\geq 10\%$  chorych w czasie wszystkich cykli leczenia**

| Badanie (publikacja)                       | OBS, mediana | Punkt końcowy     | Stopień nasilenia | ENT       |    |
|--------------------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|-----------|----|
|                                            |              |                   |                   | n (%)     | N  |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>  |              |                   |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                    | 26,4 mies.   | Zapalenie płuc    | Dowolny           | 1 (2,3)   | 43 |
|                                            |              |                   | 3.-4.             | 1 (2,3)   |    |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |              |                   |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                    | 26,4 mies.   | Niedokrwistość    | Dowolny           | 17 (39,5) | 43 |
|                                            |              |                   | 1.-2.             | 16 (37,2) |    |
|                                            |              |                   | 3.-4.             | 1 (2,3)   |    |
|                                            |              | Neutropenia       | Dowolny           | 4 (9,3)   |    |
|                                            |              |                   | 1.-2.             | 1 (2,3)   |    |
|                                            |              |                   | 3.-4.             | 3 (7,0)   |    |
|                                            |              | Limfopenia        | Dowolny           | 3 (7,0)   |    |
|                                            |              |                   | 1.-2.             | 2 (4,7)   |    |
|                                            |              |                   | 3.-4.             | 1 (2,3)   |    |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |              |                   |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                    | 26,4 mies.   | Zwiększony apetyt | Dowolny           | 5 (11,6)  | 43 |
|                                            |              |                   | 1.-2.             | 5 (11,6)  |    |
|                                            |              | Hipernatremia     | Dowolny           | 6 (14,0)  |    |

| Badanie (publikacja)                                                  | OBS, mediana | Punkt końcowy                     | Stopień nasilenia | ENT       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------|-------------------|-----------|----|
|                                                                       |              |                                   |                   | n (%)     | N  |
|                                                                       |              |                                   | 1.-2.             | 6 (14,0)  |    |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |              |                                   |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                               | 26,4 mies.   | Zaburzenia smaku                  | Dowolny           | 8 (18,6)  | 43 |
|                                                                       |              |                                   | 1.-2.             | 8 (18,6)  |    |
|                                                                       |              | Ból głowy                         | Dowolny           | 5 (11,6)  |    |
|                                                                       |              |                                   | 1.-2.             | 5 (11,6)  |    |
|                                                                       |              | Omdlenie (ang. <i>syncope</i> )   | Dowolny           | 2 (4,7)   |    |
|                                                                       |              |                                   | 1.-2.             | 1 (2,3)   |    |
|                                                                       |              |                                   | 3.-4.             | 1 (2,3)   |    |
|                                                                       |              | Senność                           | Dowolny           | 4 (9,3)   |    |
| Parestezja                                                            | Dowolny      | 2 (4,7)                           |                   |           |    |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |              |                                   |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                               | 26,4 mies.   | Duszność                          | Dowolny           | 2 (4,7)   | 43 |
|                                                                       |              |                                   | 1.-2.             | 1 (2,3)   |    |
|                                                                       |              |                                   | 3.-4.             | 1 (2,3)   |    |
|                                                                       |              | Obrzęk płuc                       | Dowolny           | 1 (2,3)   |    |
|                                                                       |              |                                   | 3.-4.             | 1 (2,3)   |    |
|                                                                       |              | Niewydolność oddechowa            | Dowolny           | 1 (2,3)   |    |
|                                                                       |              |                                   | 3.-4.             | 1 (2,3)   |    |
|                                                                       |              | Niedotlenienie                    | Dowolny           | 1 (2,3)   |    |
| 3.-4.                                                                 | 1 (2,3)      |                                   |                   |           |    |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |              |                                   |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                               | 26,4 mies.   | Biegunka                          | Dowolny           | 8 (18,6)  | 43 |
|                                                                       |              |                                   | 1.-2.             | 8 (18,6)  |    |
|                                                                       |              | Zaparcie                          | Dowolny           | 13 (30,2) |    |
|                                                                       |              |                                   | 1.-2.             | 13 (30,2) |    |
|                                                                       |              | Mdłości                           | Dowolny           | 15 (34,9) |    |
|                                                                       |              |                                   | 1.-2.             | 15 (34,9) |    |
|                                                                       |              | Wymioty                           | Dowolny           | 9 (20,9)  |    |
|                                                                       |              |                                   | 1.-2.             | 9 (20,9)  |    |
|                                                                       |              | Wzdęcia (ang. <i>flatulence</i> ) | Dowolny           | 7 (16,3)  |    |
|                                                                       |              |                                   | 1.-2.             | 7 (16,3)  |    |
|                                                                       |              | Ból brzucha                       | Dowolny           | 5 (11,6)  |    |
|                                                                       |              |                                   | 1.-2.             | 5 (11,6)  |    |
| Zapalenie trzustki                                                    | Dowolny      | 1 (2,3)                           |                   |           |    |
|                                                                       | 3.-4.        | 1 (2,3)                           |                   |           |    |



| Badanie (publikacja)                                     | OBS, mediana | Punkt końcowy                                         | Stopień nasilenia          | ENT       |    |
|----------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------|----------------------------|-----------|----|
|                                                          |              |                                                       |                            | n (%)     | N  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |              |                                                       |                            |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                  | 26,4 mies.   | Ból kończyny                                          | Dowolny                    | 5 (11,6)  | 43 |
|                                                          |              |                                                       | 1.-2.                      | 5 (11,6)  |    |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |              |                                                       |                            |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                  | 26,4 mies.   | Niemożność utrzymania moczu                           | Dowolny                    | 7 (16,3)  | 43 |
|                                                          |              |                                                       | 1.-2.                      | 7 (16,3)  |    |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |              |                                                       |                            |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                  | 26,4 mies.   | Zmęczenie                                             | Dowolny                    | 8 (18,6)  | 43 |
|                                                          |              |                                                       | 1.-2.                      | 7 (16,3)  |    |
|                                                          |              |                                                       | 3.-4.                      | 1 (2,3)   |    |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>       |              |                                                       |                            |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                  | 26,4 mies.   | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>17</sup> | Dowolny                    | 17 (39,5) | 43 |
|                                                          |              |                                                       | 1.-2.                      | 17 (39,5) |    |
|                                                          |              | Zwiększona masa ciała                                 | Dowolny                    | 21 (48,8) |    |
|                                                          |              |                                                       | 1.-2.                      | 14 (32,6) |    |
|                                                          |              | 3.-4.                                                 | 7 (16,3)                   |           |    |
|                                                          |              |                                                       | Zwiększona aktywność AspAT | Dowolny   |    |
|                                                          |              | 1.-2.                                                 |                            | 10 (23,3) |    |
|                                                          |              | 3.-4.                                                 |                            | 1 (2,3)   |    |
|                                                          |              | Zwiększenie stężenia AIAT                             | Dowolny                    | 12 (27,9) |    |
|                                                          |              |                                                       | 1.-2.                      | 10 (23,3) |    |
|                                                          |              |                                                       | 3.-4.                      | 2 (4,7)   |    |
|                                                          |              | Zmniejszenie liczby neutrofilii                       | Dowolny                    | 10 (23,3) |    |
|                                                          |              |                                                       | 1.-2.                      | 3 (7,0)   |    |
|                                                          |              |                                                       | 3.-4.                      | 7 (16,3)  |    |
|                                                          |              | Zmniejszenie procentu neutrofilii                     | Dowolny                    | 1 (2,3)   |    |
|                                                          |              |                                                       | 3.-4.                      | 1 (2,3)   |    |
|                                                          |              | Zmniejszenie liczby białych krwinek                   | Dowolny                    | 9 (20,9)  |    |
|                                                          |              |                                                       | 1.-2.                      | 7 (16,3)  |    |
| 3.-4.                                                    | 2 (4,7)      |                                                       |                            |           |    |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi                          | Dowolny      | 4 (9,3)                                               |                            |           |    |
|                                                          | 1.-2.        | 3 (7,0)                                               |                            |           |    |

<sup>17</sup> u 13 (76,5%) chorych zdarzenie ustąpiło. U 7 (41,2%) chorych, zgłaszane zdarzenie wystąpiło więcej niż raz

| Badanie (publikacja)                             | OBS, mediana | Punkt końcowy      | Stopień nasilenia | ENT                    |    |
|--------------------------------------------------|--------------|--------------------|-------------------|------------------------|----|
|                                                  |              |                    |                   | n (%)                  | N  |
|                                                  |              |                    | 3.-4.             | 1 (2,3)                |    |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b> |              |                    |                   |                        |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                          | 26,4 mies.   | Złamanie           | Dowolny           | 9 (20,9) <sup>18</sup> | 43 |
|                                                  |              |                    |                   | 6 (14,0) <sup>19</sup> |    |
|                                                  |              | Złamanie (łącznie) | 1.-2.             | 4 (9,3)                |    |
|                                                  |              |                    | 3.-4.             | 2 (4,7)                |    |

<sup>18</sup> Chorzy doświadczyli 13 złamań, z których 8 (61,5%) miało maksymalny stopień nasilenia 2., a 5 (38,5) miało stopień 3. (wymagana interwencja operacyjna). 2 chorych z pierwotnymi guzami OUN otrzymujących MTD miało obustronne złamania kości udowej (cykl 4; cykl 8); obaj mieli szybki przyrost masy ciała. W razie potrzeby przerywano podawanie lub wycofywano dawki leku

<sup>19</sup> Obejmuje: złamanie kości strzałkowej, złamanie kości udowej, złamanie kości piszczelowej, złamanie patologiczne i złamanie naprężeniowe

## 5.2.4. Zdarzenia niepożądane



Dla CCOD 17.09.2020 r. najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były wzrost masy ciała (55,8%), niedokrwistość (53,5%), kaszel (46,5%) oraz zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit takie jak: wymioty i biegunka występujące odpowiednio u 48,8% i 46,5% chorych. Wśród zdarzeń  $\geq 3$ . stopnia nasilenia najczęściej zgłaszano wzrost masy ciała oraz zmniejszenie liczby neutrofilii zgłaszane w obu przypadkach u 20,9% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano dane szczegółowe.

**Tabela 31**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

| Badanie (publikacja)                       | OBS, mediana | Punkt końcowy                      | Stopień nasilenia | ENT       |    |
|--------------------------------------------|--------------|------------------------------------|-------------------|-----------|----|
|                                            |              |                                    |                   | n (%)     | N  |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>  |              |                                    |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                    | 26,4 mies.   | Zakażenie dróg moczowych           | Dowolny           | 8 (18,6)  | 43 |
|                                            |              |                                    | $\geq 3$ .        | 1 (2,3)   |    |
|                                            |              | Zakażenia górnych dróg oddechowych | Dowolny           | 8 (18,6)  |    |
|                                            |              |                                    | $\geq 3$ .        | 1 (2,3)   |    |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |              |                                    |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                    | 26,4 mies.   | Niedokrwistość                     | Dowolny           | 23 (53,5) | 43 |
|                                            |              |                                    | $\geq 3$ .        | 5 (11,6)  |    |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |              |                                    |                   |           |    |

| Badanie (publikacja)               | OBS, mediana | Punkt końcowy                             | Stopień nasilenia | ENT       |    |
|------------------------------------|--------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------|----|
|                                    |              |                                           |                   | n (%)     | N  |
| STARTRK-NG (Desai 2022)            | 26,4 mies.   | Odwodnienie                               | Dowolny           | 8 (18,6)  | 43 |
|                                    |              |                                           | ≥3.               | 1 (2,3)   |    |
|                                    |              | Hipokalcemia                              | Dowolny           | 6 (14,0)  |    |
|                                    |              |                                           | ≥3.               | 1 (2,3)   |    |
|                                    |              | Zmniejszony apetyt                        | Dowolny           | 14 (32,6) |    |
|                                    |              |                                           | ≥3.               | 1 (2,3)   |    |
|                                    |              | Zwiększony apetyt                         | Dowolny           | 5 (11,6)  |    |
|                                    |              | Hipokaliemia                              | Dowolny           | 6 (14,0)  |    |
|                                    |              |                                           | ≥3.               | 2 (4,7)   |    |
|                                    |              | Hiperglikemia                             | Dowolny           | 11 (25,6) |    |
|                                    |              | Hipoalbuminemia                           | Dowolny           | 7 (16,3)  |    |
|                                    |              |                                           | ≥3.               | 1 (2,3)   |    |
| Hiperkaliemia                      | Dowolny      | 7 (16,3)                                  |                   |           |    |
| Hipofosfatemia                     | Dowolny      | 7 (16,3)                                  |                   |           |    |
|                                    | ≥3.          | 2 (4,7)                                   |                   |           |    |
| Hipernatremia                      | Dowolny      | 11 (25,6)                                 |                   |           |    |
| Hipoglikemia                       | Dowolny      | 5 (11,6)                                  |                   |           |    |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>       |              |                                           |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)            | 26,4 mies.   | Bezsensowność                             | Dowolny           | 6 (14,0)  | 43 |
|                                    |              | Niepokój psychoruchowy                    | Dowolny           | 5 (11,6)  |    |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b> |              |                                           |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)            | 26,4 mies.   | Zaburzenia smaku (ang. <i>dysgeusia</i> ) | Dowolny           | 8 (18,6)  | 43 |
|                                    |              | Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> )    | Dowolny           | 6 (14,0)  |    |
|                                    |              | Ból głowy                                 | Dowolny           | 11 (25,6) |    |
|                                    |              |                                           | ≥3.               | 1 (2,3)   |    |
|                                    |              | Senność                                   | Dowolny           | 7 (16,3)  |    |
| <b>Zaburzenia w obrębie oka</b>    |              |                                           |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)            | 26,4 mies.   | Rozmyty obraz                             | Dowolny           | 5 (11,6)  | 43 |
|                                    |              | Ból oka                                   | Dowolny           | 6 (14,0)  |    |
|                                    |              | Światłowstręt                             | Dowolny           | 7 (16,3)  |    |
| <b>Zaburzenia serca</b>            |              |                                           |                   |           |    |

| Badanie (publikacja)                                                  | OBS, mediana | Punkt końcowy                         | Stopień nasilenia | ENT       |    |         |           |    |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------|-------------------|-----------|----|---------|-----------|----|
|                                                                       |              |                                       |                   | n (%)     | N  |         |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                               | 26,4 mies.   | Tachykardia zatokowa                  | Dowolny           | 6 (14,0)  | 43 |         |           |    |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |              |                                       |                   |           |    |         |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                               | 26,4 mies.   | Niedociśnienie                        | Dowolny           | 5 (11,6)  | 43 |         |           |    |
|                                                                       |              |                                       | ≥3.               | 1 (2,3)   |    |         |           |    |
|                                                                       |              | Nadciśnienie                          | Dowolny           | 5 (11,6)  |    |         |           |    |
|                                                                       |              |                                       | ≥3.               | 1 (2,3)   |    |         |           |    |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |              |                                       |                   |           |    |         |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                               | 26,4 mies.   | Duszność (ang. <i>dyspnoea</i> )      | Dowolny           | 6 (14,0)  | 43 |         |           |    |
|                                                                       |              |                                       | ≥3.               | 4 (9,3)   |    |         |           |    |
|                                                                       |              | Kaszel                                | Dowolny           | 20 (46,5) |    |         |           |    |
|                                                                       |              |                                       | ≥3.               | 1 (2,3)   |    |         |           |    |
|                                                                       |              | Przekrwienie błony śluzowej nosa      | Dowolny           | 12 (27,9) |    |         |           |    |
|                                                                       |              | Niedotlenienie (ang. <i>hypoxia</i> ) | Dowolny           | 7 (16,3)  |    |         |           |    |
|                                                                       |              |                                       | ≥3.               | 5 (11,6)  |    |         |           |    |
|                                                                       |              | Ból jamy ustnej i gardła              | Dowolny           | 8 (18,6)  |    |         |           |    |
|                                                                       |              | <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>     |                   |           |    |         |           |    |
|                                                                       |              | STARTRK-NG (Desai 2022)               | 26,4 mies.        | Biegunka  |    | Dowolny | 20 (46,5) | 43 |
| Zaparcie                                                              | Dowolny      |                                       |                   | 18 (41,9) |    |         |           |    |
|                                                                       | ≥3.          |                                       |                   | 1 (2,3)   |    |         |           |    |
| Mdłości                                                               | Dowolny      |                                       |                   | 18 (41,9) |    |         |           |    |
| Wymioty                                                               | Dowolny      |                                       |                   | 21 (48,8) |    |         |           |    |
| Ból brzucha                                                           | Dowolny      |                                       |                   | 10 (23,3) |    |         |           |    |
|                                                                       | ≥3.          |                                       |                   | 1 (2,3)   |    |         |           |    |
| Wzdęcia (ang. <i>flatulence</i> )                                     | Dowolny      |                                       |                   | 10 (23,3) |    |         |           |    |
| Rozdęcie brzucha                                                      | Dowolny      |                                       |                   | 7 (16,3)  |    |         |           |    |
|                                                                       | ≥3.          |                                       |                   | 1 (2,3)   |    |         |           |    |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |              |                                       |                   |           |    |         |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                               | 26,4 mies.   | Wysypka                               | Dowolny           | 5 (11,6)  | 43 |         |           |    |
|                                                                       |              | Wysypka grudkowo - plamkowa           | Dowolny           | 5 (11,6)  |    |         |           |    |

| Badanie (publikacja)                                     | OBS, mediana | Punkt końcowy                                    | Stopień nasilenia | ENT       |    |
|----------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------|-------------------|-----------|----|
|                                                          |              |                                                  |                   | n (%)     | N  |
|                                                          |              | Świąd                                            | Dowolny           | 5 (11,6)  |    |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |              |                                                  |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                  | 26,4 mies.   | Ból kończyny                                     | Dowolny           | 14 (32,6) | 43 |
|                                                          |              |                                                  | ≥3.               | 1 (2,3)   |    |
|                                                          |              | Ból pleców                                       | Dowolny           | 7 (16,3)  |    |
|                                                          |              |                                                  | Oslabienie mięśni | Dowolny   |    |
|                                                          |              |                                                  | ≥3.               | 1 (2,3)   |    |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |              |                                                  |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                  | 26,4 mies..  | Niemожność utrzymania moczu                      | Dowolny           | 8 (18,6)  | 43 |
|                                                          |              | Krwiomocz                                        | Dowolny           | 6 (14,0)  |    |
|                                                          |              | Bolesne lub trudne oddawanie moczu               | Dowolny           | 6 (14,0)  |    |
|                                                          |              | Częstomocz                                       | Dowolny           | 6 (14,0)  |    |
|                                                          |              | Enurezja                                         | Dowolny           | 6 (14,0)  |    |
|                                                          |              | Białkomocz                                       | Dowolny           | 5 (11,6)  |    |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |              |                                                  |                   |           |    |
|                                                          |              |                                                  |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                  | 26,4 mies.   | Zmęczenie                                        | Dowolny           | 17 (39,5) | 43 |
|                                                          |              |                                                  | ≥3.               | 2 (4,7)   |    |
|                                                          |              | Gorączka                                         | Dowolny           | 21 (48,8) |    |
|                                                          |              |                                                  | ≥3.               | 1 (2,3)   |    |
|                                                          |              | Ból                                              | Dowolny           | 5 (11,6)  |    |
|                                                          |              |                                                  | ≥3.               | 1 (2,3)   |    |
|                                                          |              | Obrzęk obwodowy                                  | Dowolny           | 7 (16,3)  |    |
|                                                          |              | <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b> |                   |           |    |
| STARTRK-NG (Desai 2022)                                  | 26,4 mies.   | Upadek                                           | Dowolny           | 5 (11,6)  | 43 |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>       |              |                                                  |                   |           |    |
|                                                          |              |                                                  |                   |           |    |
|                                                          | 26,4 mies.   | Wzrost masy ciała                                | Dowolny           | 24 (55,8) | 43 |

| Badanie (publikacja)    | OBS, mediana                                | Punkt końcowy                                             | Stopień nasilenia | ENT       |   |
|-------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|-----------|---|
|                         |                                             |                                                           |                   | n (%)     | N |
| STARTRK-NG (Desai 2022) |                                             |                                                           | ≥3.               | 9 (20,9)  |   |
|                         |                                             | Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) | Dowolny           | 19 (44,2) |   |
|                         |                                             |                                                           | ≥3.               | 2 (4,7)   |   |
|                         |                                             | Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (AIAT)        | Dowolny           | 19 (44,2) |   |
|                         |                                             |                                                           | ≥3.               | 3 (7,0)   |   |
|                         |                                             | Wzrost stężenia kreatyniny we krwi                        | Dowolny           | 19 (44,2) |   |
|                         |                                             | Zmniejszenie liczby neutrofilii                           | Dowolny           | 14 (32,6) |   |
|                         |                                             |                                                           | ≥3.               | 9 (20,9)  |   |
|                         |                                             | Zmniejszenie liczby białych krwinek                       | Dowolny           | 11 (25,6) |   |
|                         |                                             |                                                           | ≥3.               | 3 (7,0)   |   |
|                         |                                             | Zmniejszenie liczby limfocytów                            | Dowolny           | 7 (16,3)  |   |
|                         |                                             |                                                           | ≥3.               | 3 (7,0)   |   |
|                         |                                             | Zmniejszenie liczby płytek krwi                           | Dowolny           | 7 (16,3)  |   |
|                         |                                             |                                                           | ≥3.               | 3 (7,0)   |   |
|                         | Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie | Dowolny                                                   | 5 (11,6)          |           |   |

## 5.3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

### Ocena na podstawie dokumentu EMA 2020

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

Korzyści ze stosowania produktu leczniczego Rozlytrek® w populacji chorych z guzami litymi wykazującymi obecność fuzji genu *NTRK* zostały opisane w zintegrowanej analizie 3 badań jednoramiennych (*ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2*), obejmującej 54 dorosłych chorych, w której czas trwania obserwacji wynosił co najmniej 6 miesięcy. Wszyscy chorzy uwzględnieni w analizie otrzymali co najmniej jedną dawkę entrektynibu, wykryto u nich zmiany nowotworowe sklasyfikowane jako mierzalne przed przystąpieniem do badania, nie otrzymywali wcześniej terapii inhibitorami *NTRK*, a ich stan sprawności sklasyfikowano jako wynoszący  $\leq 2$  wg skali ECOG. W analizie przedstawiono ponad to wyniki dla większej populacji: 74 chorych (okres obserwacji  $> 6$  miesięcy). Wyniki dotyczące chorych, u których stwierdzono obecność fuzji genu *NTRK*, biorących udział w badaniu *STARTRK-NG* (chorzy pediatryczni) oraz chorych stosujących entrektynib w ramach kompleksowego algorytmu leczenia (ang. *compassionate use of entrectinib*) zostały przedstawione oddzielnie, jako dane pomocnicze dla wskazania produktu leczniczego Rozlytrek® w leczeniu dzieci i młodzieży.

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

- jest on produktem o działaniu przeciwnowotworowym, wykazującym trwałą odpowiedź w przypadku dorosłych chorych z guzami litymi, u których wykryto obecność fuzji genu *NTRK*. Ze względu na to, że badania kliniczne dla entrektynibu są badaniami trwającymi, a także przez wpływ rodzaju tkanki nowotworowej na skuteczność leczenia, dokładne określenie wartości ORR nie jest jeszcze możliwe. Mimo tego



dotychczas osiągnięta wartość ORR, wynosząca 63,5%, określona została jako „wybitna”, a mediana odpowiedzi na leczenie wynosi >12 miesięcy;

- jest on racjonalną opcją terapeutyczną dla chorych wykazujących obecność fuzji genu *NTRK*, u których inne opcje terapeutyczne zostały już wyczerpane lub są niedostępne;
- ilość chorych z guzami litymi wykazującymi obecność fuzji genu *NTRK* włączonych do populacji bezpieczeństwa w badaniach dla entrektynibu została określona jako ograniczona, ale dopuszczalna;
- profil bezpieczeństwa związany ze stosowaniem produktu leczniczego Rozlytrek® określono jako akceptowalny;
- zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Rozlytrek® w przypadku nastoletnich chorych ( $\geq 12$  r.ż.), oparte na analizie popPK, uznane zostały jako akceptowalne. Skuteczność entrektynibu w tej populacji chorych została określona na podstawie ekstrapolacji danych pochodzących od dorosłych chorych;
- określenie profilu bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Rozlytrek® w populacji nastoletnich chorych ( $\geq 12$  r.ż.) obarczone jest trudnościami, związanymi m.in. z małą wielkością tej populacji czy ograniczoną ekspozycją na lek. Stwierdzono jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci jest zgodny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych;
- nie istnieje ryzyko, że skuteczność leczenia zostanie zniwelowana przez toksyczność związaną z przyjmowaniem leku.

W dokumencie zidentyfikowano następujące obszary ryzyka:

- istnieje niepewność związana z oszacowaniem wartości DOR dla każdego typu nowotworu, związana z niewielką ilością chorych z rzadko występującymi guzami litymi;
- brak jednoznacznych danych opisujących wpływ rodzaju tkanki nowotworowej oraz współistniejących zmian genetycznych na skuteczność leczenia;
- ze względu na rozmiar analizowanej populacji, przedziały ufności są na ogół szerokie, co powoduje, że wyniki dotyczące skuteczności mogą być nieprecyzyjne. Stanowi to trudność w zakresie analizy wyników skuteczności w poszczególnych podgrupach, np. w odniesieniu do grup wiekowych i typu fuzji genów;

- w kontekście leczenia niezależnego od histologii guza, przedstawione dane (obejmujące poszczególne typy nowotworów) uważa się za niewystarczające do przeprowadzenia ekstrapolacji danych na wszystkie nowotwory wykazujące obecność fuzji genu *NTRK*, w tym na guzy występujące w populacji pediatrycznej.

**Biorąc pod uwagę powyższe informacje w dokumencie *EMA 2020* uznano, iż stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Rozlytrek® stosowanego w leczeniu chorych z guzami litymi z obecnością fuzji genu *NTRK* jest korzystny.**

**Należy podkreślić, że ocena stosunku korzyści do ryzyka opublikowana w dokumencie *EMA* pochodzi z 2020 roku i obejmuje dane dla najwcześniejszych dat odcięcia, tj. danych opublikowanych w 2018 roku dla najmniej licznej grupy chorych.**

**W niniejszym raporcie przedstawione zostały najaktualniejsze dane dla najliczniejszej grupy chorych (N=150) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (CCOD: 2.08.2021 r.). Dane te jednoznacznie wskazują na pozytywny stosunek korzyści klinicznych do ryzyka związanego ze stosowaniem entrektynibu.**

## **5.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Rozlytrek®;
- FDA 2022;
- dane ze strony internetowej ADRReports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

### **5.4.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL**

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

ChPL Rozlytrek® zawiera informację o tym, iż będzie on dodatkowo monitorowany (czarny trójkąt). Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

### 5.4.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

#### Skuteczność w różnych rodzajach nowotworów

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

#### Zaburzenia poznawcze

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

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

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

#### Złamania

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

---

leczenie produktem leczniczym Rozlytrek® z powodu złamania. Wszyscy chorzy kontynuowali leczenie produktem leczniczym Rozlytrek®, a wszystkie przypadki złamania, z wyjątkiem jednego, zostały wyleczone.

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

### Hiperurykemia

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

### Zastoinowa niewydolność serca

W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Rozlytrek® zgłaszano występowanie zastoinowej niewydolności serca (CHF, ang. congestive heart failure) u mniej niż 5% chorych. Działanie to obserwowano u chorych z występowaniem choroby serca w wywiadzie lub bez występowania choroby serca w wywiadzie i ustępowało u 70% tych chorych po wdrożeniu odpowiedniego postępowania klinicznego i (lub) zmniejszenia dawki/przerwania leczenia produktem leczniczym Rozlytrek®. U chorych z objawami lub znanymi czynnikami ryzyka zastoinowej niewydolności serca przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rozlytrek® należy ocenić frakcję wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF). Chorzy otrzymujący produkt leczniczy Rozlytrek® powinni być starannie monitorowani, a osoby z klinicznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zastoinowej niewydolności serca, w tym z dusznością lub obrzękiem, należy poddać ocenie i leczyć stosownie do sytuacji klinicznej.

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

---

---

### Wydłużenie odstępu QTc

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

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

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

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

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

### Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Rozlytrek® może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy lek jest przyjmowany przez kobiety w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez okres do 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Rozlytrek®. Partnerzy kobiet w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez okres 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

### Interakcje lekowe

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Rozlytrek® i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A powoduje zwiększenie stężenia entrektynibu w osoczu, co może

---

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

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

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

#### Nietolerancja laktozy

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

#### Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

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

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

Wpływ entrektynibu na inne produkty lecznicze

#### Wpływ entrektynibu na substraty CYP

Entrektynib jest słabym inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne podawanie chorym 600 mg entrektynibu raz na dobę oraz doustnie midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A), zwiększyło AUC midazolamu o około 50%, ale zmniejszyło  $C_{max}$  midazolamu o 21%. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania entrektynibu i drażliwych substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyzaprydu, cyklosporyny, ergotaminy, fentanylu, pimozydu, chinidyny, takrolimusu, alfentanylu i sirolimusu) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

#### Wpływ entrektynibu na substraty P-gp

---

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

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

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

#### Wpływ entrektynibu na substraty białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *breast cancer resistance protein*)

W badaniach in vitro obserwowano działanie hamujące na BCRP.

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

#### Wpływ entrektynibu na substraty innych transporterów

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

#### Wpływ entrektynibu na substraty enzymów regulowanych PXR

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

---



---

### Doustne środki antykoncepcyjne

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

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

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

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

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

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

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

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

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A (w tym między innymi rytonawiru, sakwinawiru, ketokonazolu, itrakonazolu, worykonazolu, pozakonazolu, grejpfrutów lub gorzkich pomarańczy). Jeśli jednoczesne stosowanie silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 jest nieuniknione, należy dostosować dawkę entrektynibu.

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

---



---

### Wpływ produktów leczniczych zwiększających pH żołądka na entrektytib

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

Dostosowanie dawki entrektytibu nie jest wymagane, gdy jest on podawany jednocześnie z PPI lub innymi lekami zwiększającymi pH żołądka (np. antagonistami receptorów H2 lub lekami zobojętniającymi).

### **Płodność, ciąża i laktacja**

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

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

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

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

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

#### Ciąża

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

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

---

---

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

#### Karmienie piersią

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

Nie można wykluczyć ryzyka dla dzieci karmionych piersią.

Należy zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Rozlytrek®.

#### Płodność

Nie przeprowadzono badań płodności zwierząt w celu oceny wpływu entrektynibu.

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

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

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

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były: uczucie zmęczenia, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęk, zawroty głowy, biegunka, nudności, upośledzenie czucia, duszność, niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, ból, zaburzenia poznawcze, wymioty, kaszel i gorączka. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ( $\geq 2\%$ ) były: zakażenie płuc (5,2%), duszność (4,6%), zaburzenia poznawcze (3,8%), płyn w jamie opłucnej (3,0%) oraz złamania (2,4%). Trwałe odstawienie leku ze względu na ciężkie działanie niepożądane miało miejsce u 4,6% chorych.

---

W tabelach poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem entrektytibu<sup>20</sup>.

**Tabela 32.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych entrektytibem w badaniach klinicznych (N=504)**

|                                     | Entrektytib                                              |                       |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|
|                                     | Działania niepożądane                                    | Częstość występowania |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze  | Zakażenie płuc <sup>1</sup>                              | Bardzo często         |
|                                     | Zakażenie układu moczowego                               | Bardzo często         |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | Niedokrwistość                                           | Bardzo często         |
|                                     | Neutropenia <sup>2</sup>                                 | Bardzo często         |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Zwiększenie masy ciała                                   | Bardzo często         |
|                                     | Zmniejszenie łaknienia                                   | Bardzo często         |
|                                     | Hiperurykemia                                            | Często                |
|                                     | Odwodnienie                                              | Często                |
|                                     | Zespół rozpadu guza                                      | Niezbyt często        |
| Zaburzenia układu nerwowego         | Zaburzenia smaku                                         | Bardzo często         |
|                                     | Zawroty głowy <sup>3</sup>                               | Bardzo często         |
|                                     | Zaburzenia czucia <sup>4</sup>                           | Bardzo często         |
|                                     | Zaburzenia poznawcze <sup>5</sup>                        | Bardzo często         |
|                                     | Ból głowy                                                | Bardzo często         |
|                                     | Neuropatia obwodowa czuciowa <sup>6</sup>                | Bardzo często         |
|                                     | Ataksja <sup>7</sup>                                     | Bardzo często         |
|                                     | Zaburzenia snu <sup>8</sup>                              | Bardzo często         |
|                                     | Zaburzenia nastroju <sup>9</sup>                         | Często                |
|                                     | Omdlenia                                                 | Często                |
| Zaburzenia w obrębie oka            | Nieostre widzenie <sup>10</sup>                          | Bardzo często         |
| Zaburzenia serca                    | Zastoinowa niewydolność serca <sup>11</sup>              | Często                |
|                                     | Wydłużenie odstępu QTc w badaniu elektrokardiograficznym | Często                |
| Zaburzenia naczyniowe               | Hipotensja <sup>12</sup>                                 | Bardzo często         |
|                                     | Duszność                                                 | Bardzo często         |

<sup>20</sup> W tabelach przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych (ang. *adverse drug reactions*, ADR) występujących u chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych produktem Rozlytrek® w trzech badaniach klinicznych z udziałem dorosłych (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) oraz jednym badaniem klinicznym w populacji dzieci i młodzieży (STARTRK-NG). Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 5,5 miesiąca.

|                                                               | Entrektytib                             |                       |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|
|                                                               | Działania niepożądane                   | Częstość występowania |
| Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel                                  | Bardzo często         |
|                                                               | Płyn w jamie opłucnej                   | Często                |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                    | Zaparcie                                | Bardzo często         |
|                                                               | Biegunka                                | Bardzo często         |
|                                                               | Nudności                                | Bardzo często         |
|                                                               | Wymioty                                 | Bardzo często         |
|                                                               | Ból brzucha                             | Bardzo często         |
|                                                               | Zaburzenia połykania                    | Bardzo często         |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                          | Zwiększenie aktywności AspAT            | Bardzo często         |
|                                                               | Zwiększenie aktywności AlAT             | Bardzo często         |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                          | Wysypka <sup>13</sup>                   | Bardzo często         |
|                                                               | Reakcja nadwrażliwości na światło       | Często                |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej             | Ból mięśni                              | Bardzo często         |
|                                                               | Ból stawów                              | Bardzo często         |
|                                                               | Oslabienie mięśni                       | Bardzo często         |
|                                                               | Złamania <sup>14</sup>                  | Często                |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                             | Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi | Bardzo często         |
|                                                               | Zatrzymanie moczu <sup>15</sup>         | Bardzo często         |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                   | Uczucie zmęczenia <sup>16</sup>         | Bardzo często         |
|                                                               | Obrzęk <sup>17</sup>                    | Bardzo często         |
|                                                               | Ból <sup>18</sup>                       | Bardzo często         |
|                                                               | Gorączka                                | Bardzo często         |

<sup>1</sup> Zakażenie płuc (zapalenie oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc, zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych);

<sup>2</sup> Neutropenia (neutropenia, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych);

<sup>3</sup> Zawroty głowy (zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ortostatyczne zawroty głowy);

<sup>4</sup> Zaburzenia czucia (parestezje, przeczulica, niedoczulica, zaburzenia czucia);

<sup>5</sup> Zaburzenia poznawcze (zaburzenia poznawcze, stan splątania, zaburzenia uwagi, upośledzenie pamięci, amnezja, zmiany stanu psychicznego, halucynacje, majaczenie, „omamy wzrokowe” i zaburzenia psychiczne);

<sup>6</sup> Neuropatia obwodowa czuciowa (nerwoból, neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowa);

<sup>7</sup> Ataksja (ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia chodu);

<sup>8</sup> Zaburzenia snu (hipersomnia, bezsenność, zaburzenie snu, senność);

<sup>9</sup> Zaburzenia nastroju (lęk, afekt labilny, zaburzenia afektywne, pobudzenie, obniżenie nastroju, nastrój euforyczny, zmiany nastroju, wahania nastroju, drażliwość, depresja, utrzymujące się zaburzenia depresyjne, spowolnienie psychoruchowe);

<sup>10</sup> Nieostre widzenie (podwójne widzenie, nieostre widzenie, zaburzenie widzenia);

<sup>11</sup> Zastoinowa niewydolność serca (ostra niewydolność prawej komory, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, przewlekła niewydolność prawej komory, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, obrzęk płuc);

<sup>12</sup> Hipotensja (hipotensja, hipotensja ortostatyczna);

<sup>13</sup> Wysypka (wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa);

<sup>14</sup> Złamania (złamanie kostki, złamanie szyjki kości udowej, złamanie kości udowej, złamanie kości strzałkowej, złamanie kości stopy, złamanie, złamanie kości ramiennej, złamanie żuchwy, złamanie kończyny dolnej, złamanie patologiczne, złamanie żebra, kompresyjne złamanie kręgosłupa, złamanie kręgosłupa, złamanie przewlekłe, złamanie kości piszczelowej, złamanie kości nadgarstka);

<sup>15</sup> Zatrzymanie moczu (zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, zaburzenia oddawania moczu, nagłe parcie na mocz)

<sup>16</sup> Uczucie zmęczenia (uczucie zmęczenia, osłabienie);

<sup>17</sup> Obrzęk (obrzęk twarzy, zatrzymanie płynów, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa);

<sup>18</sup> Ból (ból pleców, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kończyny).

**Tabela 33.**

**Częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży leczonych entrektytibem w badaniach klinicznych (N=32)**

|                                                               | Entrektytib                  |                       |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
|                                                               | Działania niepożądane        | Częstość występowania |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                            | Zakażenie dróg moczowych     | Bardzo często         |
|                                                               | Zakażenie płuc               |                       |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                            | Niedokrwistość               | Bardzo często         |
|                                                               | Neutropenia                  |                       |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                           | Zwiększenie masy ciała       | Bardzo często         |
|                                                               | Zmniejszenie łaknienia       |                       |
|                                                               | Odwodnienie                  |                       |
| Zaburzenia układu nerwowego                                   | Ból głowy                    | Bardzo często         |
|                                                               | Zaburzenia smaku             |                       |
|                                                               | Zaburzenia nastroju          |                       |
|                                                               | Ataksja                      |                       |
|                                                               | Zaburzenia snu               |                       |
|                                                               | Zawroty głowy                |                       |
|                                                               | Neuropatia obwodowa czuciowa |                       |
|                                                               | Zaburzenia czucia*           |                       |
|                                                               | Zaburzenia poznawcze*        |                       |
|                                                               | Omdlenia*                    |                       |
| Zaburzenia w obrębie oka                                      | Nieostre widzenie*           | Bardzo często         |
| Zaburzenia naczyniowe                                         | Hipotensja                   | Bardzo często         |
| Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność                     | Bardzo często         |
|                                                               | Kaszel                       |                       |
|                                                               | Płyn w jamie opłucnej        |                       |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                    | Nudności                     | Bardzo często         |
|                                                               | Ból brzucha                  |                       |
|                                                               | Zaparcie                     |                       |

|                                                   | Entrektytib                             |                       |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|
|                                                   | Działania niepożądane                   | Częstość występowania |
|                                                   | Wymioty                                 |                       |
|                                                   | Biegunka                                |                       |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              | Zwiększenie aktywności AspAT            | Bardzo często         |
|                                                   | Zwiększenie aktywności AlAT             |                       |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Wysypka                                 | Bardzo często         |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Złamania                                | Bardzo często         |
|                                                   | Oslabienie mięśni                       |                       |
|                                                   | Ból stawów*                             |                       |
|                                                   | Ból mięśni*                             |                       |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi | Bardzo często         |
|                                                   | Zatrzymanie moczu                       |                       |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Uczucie zmęczenia                       | Bardzo często         |
|                                                   | Ból                                     |                       |
|                                                   | Gorączka                                |                       |
|                                                   | Obrzęk                                  |                       |

\* Młodzież (w wieku od 12 do <18 lat) (N=7): zgłoszonymi działaniami stopnia  $\geq 3$  były neutropenia i ból głowy.

### 5.4.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zaburzenia poznawcze

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

#### Złamania

Złamania wystąpiły u 5,3% (25/475) dorosłych chorych i 21,8% (7/32) dzieci i młodzieży. Ogółem, ocena w kierunku zajęcia przez nowotwór miejsca złamania była niewystarczająca, jednak u niektórych chorych zgłoszono nieprawidłowości w badaniach radiologicznych

mogące wskazywać na zajęcie przez nowotwór tego obszaru. U dwóch chorych należących do populacji dzieci i młodzieży wystąpiły obustronne złamania szyjki kości udowej. Zarówno u chorych dorosłych, jak i w populacji dzieci i młodzieży większość złamań stanowiły złamania biodra lub inne złamania kończyn dolnych (np. trzonu kości udowej lub piszczelowej). Nie zaobserwowano przypadków odstawienia leczenia produktem leczniczym Rozlytrek® z powodu złamań.

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

W populacji dzieci i młodzieży wszystkie złamania wystąpiły przy minimalnym urazie lub bez związku z urazem. Łącznie 11 działań niepożądanych w postaci złamań było odnotowanych u 7 chorych z populacji dzieci i młodzieży. Mediana czasu do złamania wynosiła 4,3 miesiąca (zakres od 2,46 miesiąca do 7,39 miesiąca) w tej grupie chorych. Leczenie produktem leczniczym Rozlytrek® zostało przerwane u 42,9% (3/7) chorych należących do populacji dzieci i młodzieży, u których wystąpiły złamania. Trzy z tych złamań stanowiły stopień 2, a 4 złamania stopień 3. Trzy spośród złamań stopnia 3 były poważne. Nie było doniesień o zajęciu miejsca złamania guzem. We wszystkich przypadkach, oprócz jednego, doszło do wyleczenia złamania.

### Ataksja

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

### Omdlenie

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

---

### Wydłużenie odstępu QT

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

### Obwodowa neuropatia czuciowa

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

### Zaburzenia widzenia

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

### Dzieci i młodzież

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

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

Działaniami niepożądanymi i odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych stopnia nasilenia 3 lub 4 o częstotliwości wyższej (częstotliwość wyższa o co najmniej 5%) wśród dzieci i młodzieży w porównaniu z chorymi dorosłymi były: neutropenia (28,1% w porównaniu

---



z 3,4%), zwiększenie masy ciała (21,9% w porównaniu z 6,9%), ból głowy (6,3% w porównaniu z 0,6%) i złamania kości (12,5% w porównaniu z 1,9%).

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

#### Chorzy w podeszłym wieku

W grupie 504 chorych, którzy otrzymali entrektynib w badaniach klinicznych, 130 (25,8%) chorych było w wieku 65 lat lub starszym, a 34 (6,7%) było w wieku 75 lat lub starszym. Ogólny profil bezpieczeństwa entrektynibu u chorych w podeszłym wieku jest podobny do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego u chorych w wieku poniżej 65 lat. Działania niepożądane, które występowały częściej u chorych w wieku podeszłym niż u chorych w wieku poniżej 65 lat, to: zawroty głowy (48,5% w porównaniu z 36,6%), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (31,5% w porównaniu z 23,3%), hipotensja (21,5% w porównaniu z 14,7%) oraz ataksja (23,8% w porównaniu z 12,8%).

#### Przedawkowanie

Chorzy, u których wystąpi przedawkowanie, wymagają ścisłego nadzoru i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Nie istnieje znane antidotum na entrektynib.

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

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem leku entrektynib są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- Zastoinową niewydolność serca;
- Wpływ na OUN (zaburzenia funkcji poznawczych);
- Złamania;
- Hiperurykemię;
- Wydłużenie odstępu QTc;
- Zaburzenia widzenia;

- Toksyczność dla zarodka i płodu.

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

#### **5.4.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC**

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania entrekty nibu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego, badania diagnostyczne, zaburzenia serca oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, badania diagnostyczne oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

**Tabela 34.**

**Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych entrektynibem**

| Kategoria zaburzeń                                        | Liczba przypadków |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Baza ADRReport (data zbierania danych: 28.01.2023)</b> |                   |
| Zaburzenia układu nerwowego                               | 100               |
| Zaburzenia serca                                          | 52                |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                | 47                |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania               | 115               |
| Badania diagnostyczne                                     | 58                |
| <b>Baza WHO</b>                                           |                   |
| Zaburzenia układu nerwowego                               | 157               |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                | 95                |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania               | 211               |
| Badania diagnostyczne                                     | 74                |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                 | 64                |

---

## 6. Ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS z dnia 7 czerwca 2023 r. na prośbę Agencji przeprowadzono dodatkowo przegląd systematyczny dla opisów pojedynczych przypadków lub serii przypadków, ze względu na brak badań RWE.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano 22 publikacje, w których przedstawiono wyniki dla 26 chorych (15 mężczyzn oraz 10 kobiet, w 1 przypadku nie podano płci chorego). Wiek chorych zawierał się w przedziale od 4 miesięcy do 85 lat. Entrektynib stosowano w liniach leczenia od 1. do 6. Dla populacji docelowej zidentyfikowano dowody dla 20 chorych, a dla populacji w wieku <12 r.ż. dla 6 chorych.

W populacji chorych zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (chorzy  $\geq 12$  r.ż.) w większości raportowano całkowitą odpowiedź (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie (14 chorych). Stabilną chorobę odnotowano u jednego chorego, natomiast progresję choroby u 2 chorych. Zgon zgłoszono jedynie u 3 chorych.

Zbieżne z powyższymi wyniki skuteczności leczenia ENT raportowano również dla populacji chorych w wieku <12 r.ż. Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie raportowano u 4 z 6 chorych.

Profil bezpieczeństwa zgłaszany w opisach pojedynczych i serii przypadków był na ogół spójny z profilem zgłaszanym w badaniach klinicznych. Większość zgłoszonych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne oraz były to zdarzenia możliwe do opanowania przez redukcję dawki ENT lub wdrożenie leczenia wspomagającego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 35.**  
**Ocena skuteczności**

| Publikacja                                                                | Dane demograficzne chorych |      |                                                                                                                                         |                 |                 | Wyniki                                |                                                                             |            |                              |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------|
|                                                                           | Wiek                       | Płeć | Typ guza / Histologia                                                                                                                   | Przerzuty       | Fuzja genu NTRK | Linia terapii, na której podano ENT** | Najlepsza odpowiedź na leczenie                                             | DOR        | Status chorego <sup>21</sup> |
| Chorzy w wieku ≥12 r.ż. – populacja zgodna z wnioskowaną i zarejestrowaną |                            |      |                                                                                                                                         |                 |                 |                                       |                                                                             |            |                              |
| <i>ab_Bonevski 2021</i>                                                   | 12 lat                     | M    | Nowotwór pochodzenia mezenchymalnego / Złośliwy nowotwór osłonki nerwu obwodowego                                                       | b/d             | LMNA-NTRK1      | 1                                     | TAK – stwierdzono redukcję masy guza, nie wskazano jaka odpowiedź wystąpiła | b/d        | Żyje z chorobą               |
| <i>Goulding 2021</i>                                                      | 13 lat                     | K    | Nowotwór narządów płciowych / Mięsak szyjki macicy o morfologii podobnej do włókniakomięsa                                              | Brak przerzutów | TPM3-NTRK1      | 2                                     | CR                                                                          | ~7,5 mies. | Żyje z chorobą               |
| <i>Kurozumi 2022</i>                                                      | 14 lat                     | K    | Guz OUN / Guz glioneuronalny o wysokim stopniu złośliwości                                                                              | b/d             | ARHGEF2-NTRK1   | 2                                     | CR                                                                          | 6 mies.    | Żyje z chorobą               |
| <i>Lanman 2021</i>                                                        | 29 lat                     | K    | Nowotwór narządów płciowych / Mięsak szyjki macicy o średnim stopniu złośliwości bez określonego immunofenotypowego wzorca różnicowania | Obecne          | NTRK3-SPECC1L   | 5                                     | PD                                                                          | n/o        | Żyje z chorobą               |

<sup>21</sup> Status chorego podany na czas opublikowania badania

| Publikacja           | Dane demograficzne chorych |      |                                                                     |                 |                 | Wyniki                                |                                                                        |                        |                              |
|----------------------|----------------------------|------|---------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------|
|                      | Wiek                       | Płeć | Typ guza / Histologia                                               | Przerzuty       | Fuzja genu NTRK | Linia terapii, na której podano ENT** | Najlepsza odpowiedź na leczenie                                        | DOR                    | Status chorego <sup>21</sup> |
| <i>ab_Kawai 2022</i> | Po 40 r.ż.                 | M    | Rak jelita grubego / Rak esicy w stadium II                         | Obecne          | Agbl1-NTRK3     | 3                                     | SD                                                                     | b/d                    | Żyje z chorobą               |
| <i>Yokota 2023</i>   | 42 lata                    | M    | Nowotwór wydzielniczy gruczołu ślinowego / Rak ślinianki przyusznej | Obecne          | ETV6-NTRK3      | 2                                     | CR                                                                     | >1,5 roku              | Żyje z chorobą               |
| <i>Yokota 2023</i>   | 43 lata                    | M    | Nowotwór wydzielniczy gruczołu ślinowego / Rak ślinianki przyusznej | Obecne          | ETV6-NTRK3      | 2                                     | CR                                                                     | >4 lata                | Żyje z chorobą               |
| <i>Lazzari 2022</i>  | 45 lat                     | K    | Nowotwór płuc / Gruczolakorak płuca w stadium IV                    | Obecne          | EML4-NTRK3      | 1                                     | CR (wcześniej PR przez 4 mies.)                                        | 1 rok                  | Żyje z chorobą               |
| <i>Salame 2021</i>   | 50 lat                     | M    | Nowotwór grasicy / Grasiczak w stadium IV                           | Obecne          | EIF4B-NTRK3     | 2                                     | PR                                                                     | 10 mies.*              | Żyje z chorobą               |
| <i>Beck 2023</i>     | 51 lat                     | K    | Rak jajnika / Śluzotwórczy rak jajnika                              | Obecne          | KANK1-NTRK3     | 2                                     | PR                                                                     | 10 mies. <sup>22</sup> | Żyje z chorobą               |
| <i>Damásio 2022</i>  | 51 lat                     | K    | Nowotwór głowy i szyi / Anaplastyczny nowotwór tarczycy             | Brak przerzutów | ETV6-NTRK3      | 2                                     | TAK - stwierdzono redukcję guza, nie wskazano jaka odpowiedź wystąpiła | n/o                    | Żyje z chorobą               |
| <i>Yokota 2023</i>   | 55 lat                     | M    | Nowotwór wydzielniczy gruczołu ślinowego / Rak ślinianki przyusznej | Obecne          | ETV6-NTRK3      | 4                                     | CR                                                                     | b/d                    | Żyje z chorobą               |

<sup>22</sup> po 16 tyg. do ENT dodano bewacyzumab, w celu leczenia utrzymującego się wodobrzusza

| Publikacja            | Dane demograficzne chorych |      |                                                                                                               |           |                                          | Wyniki                                |                                 |           |                              |
|-----------------------|----------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-----------|------------------------------|
|                       | Wiek                       | Płeć | Typ guza / Histologia                                                                                         | Przerzuty | Fuzja genu NTRK                          | Linia terapii, na której podano ENT** | Najlepsza odpowiedź na leczenie | DOR       | Status chorego <sup>21</sup> |
| <i>Endo 2022</i>      | 56 lat                     | K    | Rak jajnika / Rak surowiczy o wysokim stopniu złośliwości                                                     | Obecne    | TPM3-NTRK1                               | 6                                     | PD                              | n/o       | Zgon                         |
| <i>Kobayashi 2022</i> | 57 lat                     | M    | Mięsak tkanek miękkich / Nowotwory złośliwe osłonek nerwów obwodowych                                         | Obecne    | SNRNP70-NTRK3                            | 4                                     | PR                              | 11 mies.  | n/o                          |
| <i>Ernst 2022</i>     | 59 lat                     | M    | Nowotwór gruczołu ślinowego / Rak wydzielniczy analogu sutka                                                  | Obecne    | ETV6-NTRK3                               | 1                                     | PR                              | 49 mies.* | Żyje z chorobą               |
| <i>Wu 2023</i>        | 62 lata                    | M    | Guz neuroendokrynnny / Rak neuroendokrynnny trzustki z zajęciem głównej żyły wrotnej, przerzutowy, stadium IV | Obecne    | ETV6-MTRK3<br>NTRK3-G623R<br>NTRK3-G623E | 6                                     | PR                              | 3 mies.   | Zgon                         |
| <i>Wong 2020</i>      | 65 lat                     | K    | Mięsak tkanek miękkich / Włókniakomięsak                                                                      | Obecne    | ETV6-NTRK3                               | 1                                     | PR                              | 1 mies.*  | Żyje z chorobą               |
| <i>Grogan 2022</i>    | 67 lat                     | M    | Guz OUN / Glejak wielopostaciowy                                                                              | Obecne    | BCR-NTRK2                                | 1                                     | PR                              | 15 mies.  | n/o                          |
| <i>Meier 2022</i>     | 74 lata                    | M    | Nowotwór wątroby / neuroendokrynnny zróżnicowany rak wątrobowokomórkowy, GIST żołądka                         | Obecne    | NTRK1                                    | 2                                     | n/o                             | n/o       | Zgon                         |
| <i>Yokota 2023</i>    | 85 lat                     | M    | Nowotwór wydzielniczy gruczołu ślinowego / Rak ślinianki przyusznej                                           | Obecne    | ETV6-NTRK3                               | 3                                     | CR                              | 7 mies.   | Żyje                         |

| Publikacja               | Dane demograficzne chorych |      |                                                                                 |                 |                 | Wyniki                                |                                                           |                |                              |
|--------------------------|----------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------|------------------------------|
|                          | Wiek                       | Płeć | Typ guza / Histologia                                                           | Przerzuty       | Fuzja genu NTRK | Linia terapii, na której podano ENT** | Najlepsza odpowiedź na leczenie                           | DOR            | Status chorego <sup>21</sup> |
| Chorzy w wieku <12 r.ż.  |                            |      |                                                                                 |                 |                 |                                       |                                                           |                |                              |
| <i>Papusha 2021</i>      | 4 mies.                    | K    | Guz OUN / Glejak o wysokim stopniu złośliwości                                  | Brak przerzutów | ETV6-NTRK3      | 2                                     | CR                                                        | 8 mies.        | Żyje z chorobą               |
| <i>ab_Bonevski 2021</i>  | 9 mies.                    | b/d  | Nowotwór pochodzenia mezenchymalnego / Guz prawej górnej powieki                | b/d             | LMNA-NTRK       | 1                                     | TAK – nie wskazano jaka odpowiedź wystąpiła, brak nawrotu | b/d            | Żyje z chorobą               |
| <i>Keddy 2021</i>        | 3 lata                     | K    | Guz OUN / Glejak                                                                | Obecne          | ETV6-NTRK3      | 2                                     | CR                                                        | 6 mies.        | Zgon                         |
| <i>ab_Miyachi 2020</i>   | 5 lat                      | M    | Guz OUN / Glejak wielopostaciowy                                                | b/d             | ARHGEF11-NTRK1  | n/o (≥2)                              | PR                                                        | 6 mies.        | b/d                          |
| <i>ab_Moriasako 2020</i> | 5 lat                      | M    | Guz OUN / Gwiaździaak i glejak o wysokim stopniu złośliwości w rdzeniu kręgowym | b/d             | Fuzja NTRK1     | 3                                     | SD                                                        | Kilka miesięcy | b/d                          |
| <i>Mayr 2020</i>         | 9 lat                      | M    | Mięsak tkanek miękkich / Glejakomięsak                                          | Obecne          | EML4-NTRK3      | 3                                     | PR                                                        | 5 mies.        | Zgon                         |

\*odpowiedź trwała w momencie publikacji

\*\*podana liczba uwzględnia terapie systemowe oraz radioterapię; podana liczba nie uwzględnia resekcji chirurgicznych i terapii wspomagających  
n/o – nie oceniano, b/d – brak danych, K – kobieta, M – mężczyzna



**Tabela 36.**  
**Ocena bezpieczeństwa**

| Publikacja                                                                       | Wiek       | Płeć | Dane dotyczące bezpieczeństwa ENT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Chorzy w wieku ≥12 r.ż. – populacja zgodna z wnioskowaną i zarejestrowaną</b> |            |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>ab Bonevski 2021</i>                                                          | 12 lat     | M    | Odnotowane zdarzenia niepożądane obejmowały jedno złamanie przedramienia oraz wzmożony apetyt, z towarzyszącym znacznym przyrostem masy ciała, który zmniejszył się po zmniejszeniu dawki leków.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Goulding 2021</i>                                                             | 13 lat     | K    | Brak danych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Kurozumi 2022</i>                                                             | 14 lat     | K    | Zgłoszono zmęczenie o ciężkim stopniu nasilenia i ogólne złe samopoczucie – zdecydowano o redukcji dawki ENT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Lanman 2021</i>                                                               | 29 lat     | K    | U chorej dokonano zmiany terapii z larotrektylibu na ENT. Po 1. miesiącu od rozpoczęcia leczenia chora zaczęła odczuwać narastający letarg i dezorientację – stwierdzono progresję nowotworowego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>ab_Kawai 2022</i>                                                             | Po 40 r.ż. | M    | Zgłoszono wystąpienie zaparć i wymiotów o 3. stopniu nasilenia – przerwano stosowanie ENT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Yokota 2023</i>                                                               | 42 lata    | M    | TRAE obejmowały zwiększenie masy ciała, biegunkę, zawroty głowy, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej i obrzęk, wszystkie miały 1. stopień nasilenia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Yokota 2023</i>                                                               | 43 lata    | M    | TRAE obejmowały zwiększenie masy ciała o 3. stopniu nasilenia, biegunkę i zaburzenia smaku o 2. stopniu nasilenia, oraz zawroty głowy i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej o 1. stopniu nasilenia. Chory zgłosił opóźnione gojenia się ran po roku od rozpoczęcia leczenia ENT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Lazzari 2022</i>                                                              | 45 lat     | K    | Brak danych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Salame 2021</i>                                                               | 50 lat     | M    | U chorego zgłoszono wystąpienie zdarzeń niepożądanych o łagodnym stopniu nasilenia, które opanowano przez tymczasowe odstawienie ENT. Zgłoszono wystąpienie biegunki o 2. stopniu nasilenia w czasie pierwszych kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po 10 mies. od rozpoczęcia leczenia chory zgłosił się z obniżonym poziomem świadomości, uogólnionym osłabieniem mięśni, obfitą wodnistą biegunką i rozlaną łuszczycową wysypką skórą – potwierdzono przełom miasteniczny z zajęciem mięśni zewnątrzgałkowych, oddechowych i szkieletowych, w związku z czym rozpoczęto odpowiednie leczenie sterydami i pirydostygmimą oraz odstawiono ENT. Miesiąc później wznowiono stosowanie ENT, chory nie zgłosił żadnych nowych zdarzeń niepożądanych. |
| <i>Beck 2023</i>                                                                 | 51 lat     | K    | Leczenie ENT było dobrze tolerowane. Najbardziej istotnym działaniem niepożądanym jakie zgłoszono była biegunka.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Damásio 2022</i>                                                              | 51 lat     | K    | Chora, 2 dni po rozpoczęciu leczenia ENT zgłosiła się z następującymi objawami: trudności z połykaniem, dysfonia oraz zwiększoną masą w okolicy szyjnej. Postawiono hipotezę zapalenia związanego z martwicą, spowodowanego ENT, chorego hospitalizowano i rozpoczęto leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów (deksametazon 4 mg na 6 godzin). W następnym tygodniu nastąpiła widoczna redukcja wielkości guza i poprawa kliniczna. Kortykoidy następnie powoli zmniejszono. Nie zaobserwowano więcej działań niepożądanych związanych z ENT, z wyjątkiem zmęczenia i bólu mięśni nóg o łagodnym stopniu nasilenia.                                                                                                                                 |

| Publikacja                        | Wiek    | Płeć | Dane dotyczące bezpieczeństwa ENT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|---------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Yokota 2023</i>                | 55 lat  | M    | Zgłoszone TRAE obejmowały zwiększenie masy ciała o 2. stopniu nasilenia oraz zaburzenia smaku i zwiększenie stężeń kinazy kreatynowej o 1. stopniu nasilenia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Endo 2022</i>                  | 56 lat  | K    | Zdarzenia niepożądane podczas podawania ENT obejmowały zaburzenia smaku o 2. stopniu nasilenia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Kobayashi 2022</i>             | 57 lat  | M    | Z wyjątkiem przemijającego i samoistnie redukującego się wzrostu aktywności AspAT, AIAT i fosfatazy zasadowej oraz gwałtownego wzrostu gorączki wkrótce po rozpoczęciu leczenia entrektytibem, nie odnotowano żadnych innych zdarzeń niepożądanych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Ernst 2022</i>                 | 59 lat  | M    | Leczenie ENT było dobrze tolerowane. Zgłoszono następujące działania niepożądane: zmęczenie, zaburzenia smaku, wrażliwość skóry, bóle stawów, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie masy ciała o 1. stopniu nasilenia oraz niedociśnienie o 2. stopniu nasilenia, które skutkowało dwoma omdleniami. Zaburzenia smaku o 1. stopniu nasilenia utrzymywały się podczas leczenia z częściową poprawą po zmniejszeniu dawki, a kreatynina stopniowo wracała do wartości wyjściowych przez około 10 miesięcy. Redukcja dawki spowodowała znaczną poprawę, w tym zmniejszenie zmęczenia, wrażliwości skóry, bólów stawów i niedociśnienia w czasie kilku tygodni. Nie zgłoszono nowych zdarzeń niepożądanych. |
| <i>Wu 2023</i>                    | 62 lata | M    | Zgłoszono przyrost masy ciała o 3 kg miesięcznie, zmęczenie o 1. stopniu nasilenia oraz wzrost stężenia bilirubiny całkowitej.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Wong 2020</i>                  | 65 lat  | K    | Brak danych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Grogan 2022</i>                | 67 lat  | M    | Leczenie ENT było dobrze tolerowane. Zgłoszono niedokrwistość i limfopenię o łagodnym stopniu nasilenia oraz zwiększenie stężenia kreatyniny o 1-2 stopniu nasilenia, które ustąpiło po zmniejszeniu dawki. Elektrokardiografia i echokardiografia nie wykazały żadnych zmian kardiologicznych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Meier 2022</i>                 | 74 lata | M    | Wskazano, że w czasie gdy leczenie ENT zostało rozpoczęte ogólny stan zdrowia chorego gwałtownie się pogorszył i dodatkowo doznał on urazowego złamania szyjki kości udowej. Po 2 tyg. przerwano leczenie ENT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Yokota 2023</i>                | 85 lat  | M    | Zmniejszenie dawki i tymczasowe odstawienie ENT było konieczne z powodu zaburzeń chodu, anoreksji i zmęczenia o 2. stopniu nasilenia. Leczenie przerwano po 7 mies. z powodu zawrotów głowy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Chorzy w wieku &lt;12 r.ż.</b> |         |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Papusha 2021</i>               | 4 mies. | K    | Jedynym zdarzeniem niepożądanym wymagającym krótkiej (3-dniowej) przerwy w leczeniu była przejściowa neutropenia. Leczenie ENT było dobrze tolerowane.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>ab_Bonevski 2021</i>           | 9 mies. | b/d  | Leczenie ENT było bardzo dobrze tolerowane.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Keddy 2021</i>                 | 3 lata  | K    | Brak danych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>ab_Miyachi 2020</i>            | 5 lat   | M    | Brak danych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>ab_Moriasako 2020</i>          | 5 lat   | M    | Brak danych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Mayr 2020</i>                  | 9 lat   | M    | Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych podczas terapii ENT. Po 5 mies. od rozpoczęcia stosowania ENT u chorego wystąpiła ataksja i zawroty głowy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

---

## 7. Ograniczenia

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

- ograniczenia analizy:
    - w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego lub przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;
    - nie odnaleziono badań klinicznych z grupą kontrolną dla entrektynibu – w analizie wykorzystano dowody z eksperymentalnych badań jednoramiennych tworzących program badawczy dla ENT. Ze względu na brak porównania bezpośredniego – w celu dokonania porównania z BSC w analizie przedstawiono wyniki analizy wewnątrzgrupowej porównujące wyniki chorych po leczeniu ENT względem wyników po terapii poprzedzającej ENT;
    - ze względu na brak grupy kontrolnej we włączonych badaniach nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego;
  - ograniczenia badań:
    - wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla entrektynibu pochodzą z badań toczących się – wykorzystano najnowsze z aktualnie dostępnych danych, jednak nie są to ich ostateczne wyniki;
    - do badania *STARTRK-NG* obejmującego populację pediatryczną włączono jedynie 15 chorych z fuzją genu *NTRK*. Wyniki skuteczności przedstawiono dla N=15, natomiast wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla całkowitej populacji włączonej do badania *STARTRK-NG*, która obejmowała chorych z mutacją *NTRK*, *ALK* lub *ROS1*;
    - populacja włączona do badania *STARTRK-NG* była szersza niż populacja wnioskowana i obejmowała oprócz chorych w wieku  $\geq 12$  r.ż. do  $< 18$  r.ż. również chorych w wieku  $< 12$  r.ż. Należy zwrócić uwagę, że w wyniku przeglądu opisów pojedynczych i serii przypadków, przeprowadzonego na prośbę Agencji w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS z dnia 7 czerwca 2023 r., odnaleziono wyniki również dla populacji szerszej niż zarejestrowana. Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej są zbieżne z wynikami z badań klinicznych w populacji pediatrycznej, w związku z czym należy przyjąć, że włączenie populacji szerszej niż wnioskowana stanowi pewne ograniczenie badania, jednak na podstawie przedstawionych wyników uprawnione jest
-

stwierdzenie porównywalnej skuteczności dla chorych poniżej i powyżej 12 r.ż. a tym samym wnioskowanie na podstawie wyników obejmujących również chorych <12 r.ż. pozostaje zasadne;

- w przypadku badania *Krebs 2021* raportowano ograniczenia związane z:
  - cenzurowaniem punktów końcowych dla ENT z powodu trwającego leczenia lub korzyści z leczenia, co mogło skutkować konserwatywnym oszacowaniem różnicy między entrektynibem a wcześniejszą terapią systemową;
  - ograniczoną liczbą chorych włączonych do analizy;
  - nieznaną liczbą odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, pomimo zbierania informacji na temat wcześniejszej terapii oraz monitorowaniu i weryfikacji źródeł tych danych;
  - przyjętym dla analizy GMI założeniem, że kinetyka wzrostu guza była liniowa w czasie, tj. taka sama w momencie rozpoznania, w przypadku wcześniejszych terapii i w czasie leczenia ENT, jednak modele nowotworów sugerują, że może to być wzrost wykładniczy lub logarytmiczny;
  - czasem oceny guza, który był kontrolowany dla ENT, ale nie dla wcześniejszej terapii co mogło mieć wpływ na datę progresji i wynik GMI;
  - zastosowaniem kryteriów RECIST do oceny odpowiedzi na ENT, kryteria te mogły nie być stosowane do oceny odpowiedzi na wcześniejsze terapie;
  - oceną TTD dla wcześniejszych terapii w oparciu o ocenę badacza;
- dane dla najdłuższego okresu obserwacji zostały opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego (*ab. konf. Krzakowski 2022*), w związku z tym analizę uzupełniono o dane nieopublikowane;
- pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach dla ENT był ORR a nie OS lub PFS.

## 8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia entrektytibem dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin.

### 8.1. Ocena skuteczności entrektytibu

Oceny skuteczności dokonano na podstawie wyników badań jednoramiennych *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2*, *STARTRK-NG* oraz uzupełniono o porównanie względem zbiorczego komparatora – BSC, w oparciu o analizę wewnątrzgrupową (publikacja *Krebs 2021* oraz ██████████).

#### 8.1.1. Populacja dorosłych

Analiza skuteczności entrektytibu w populacji dorosłych została przeprowadzona na podstawie danych dotyczących łącznie 150 chorych uczestniczących w badaniach jednoramiennych wchodzących w skład programu badawczego dla analizowanej interwencji (badanie *ALKA-372-001*, badanie *STARTRK-1*, badanie *STARTRK-2*).

W analizie wykorzystano najnowsze dostępne wyniki, tj. zgromadzone do 02.08.2021 r. (N=150). Uwzględniono także dane dla daty odcięcia 31.08.2020 r. (N=121) oraz 31.10.2018 r. (N=74). W zależności od daty odcięcia wymagany był inny, minimalny okres obserwacji chorych i wynosił on dla CCOD 02.08.2021 r. i 31.08.2020 r. co najmniej 12 miesięcy, a dla CCOD 31.10.2018 r. co najmniej 6 miesięcy.

**Pierwszorzędowe punkty końcowe** w zintegrowanej analizie badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2* stanowiły obiektywna odpowiedź na leczenie (**ORR**) zdefiniowana jako odsetek chorych z odpowiedzią CR lub PR oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (**DOR**). **Drugorzędowe punkty końcowe** w zintegrowanej analizie badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2* obejmowały **CBR**, **PFS** oraz **OS**.

Wyniki dla kluczowych pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych dla **CCOD 2.08.2021 r. (N=150)** podsumowano poniżej:

- częstość występowania **ORR** wyniosła 61,3% w populacji ogółem oraz po 61,3% zarówno w podgrupie chorych bez przerzutów jak i z obecnością przerzutów na początku badania;

- mediana **DOR** wyniosła 20,0 mies. w populacji ogółem oraz [REDACTED] w podgrupie chorych bez przerzutów i z obecnością przerzutów na początku badania;
- wskaźnik **CBR** wyniósł [REDACTED] w populacji ogółem oraz [REDACTED] odpowiednio w podgrupie chorych bez przerzutów i z obecnością przerzutów na początku badania;
- mediana **PFS** wyniosła 13,8 mies. w populacji ogółem oraz [REDACTED] w podgrupie chorych bez przerzutów i z obecnością przerzutów na początku badania;
- mediana **OS** wyniosła 37,1 mies. w populacji ogółem oraz [REDACTED] w podgrupie chorych bez przerzutów i z obecnością przerzutów na początku badania;

Wyniki kluczowych pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych dla **CCOD 31.08.2020 r. (N=121)** podsumowano poniżej:

- częstość występowania **ORR** wyniosła 61,2% w populacji ogółem oraz 60,8% i 63,2% odpowiednio w podgrupie chorych bez przerzutów i z obecnością przerzutów na początku badania;
- mediana **DOR** wyniosła 20,0 mies. w populacji ogółem oraz 29,0 mies. i 15,2 mies. w podgrupie chorych bez przerzutów i z obecnością przerzutów na początku badania;
- mediana **PFS** wyniosła 13,8 mies. w populacji ogółem oraz 13,8 mies. i 11,7 mies. w podgrupie chorych bez przerzutów i z obecnością przerzutów na początku badania;
- mediana **OS** wyniosła 33,8 mies. w populacji ogółem oraz 37,1 mies. i 19,9 mies. w podgrupie chorych bez przerzutów i z obecnością przerzutów na początku badania;

Wyniki kluczowych pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych dla **CCOD 31.10.2018 r. (N=74)** podsumowano poniżej:

- częstość występowania **ORR** wyniosła 63,5% w populacji ogółem oraz 65,5% i 57,9% odpowiednio w podgrupie chorych bez przerzutów i z obecnością przerzutów na początku badania;
- mediana **DOR** wyniosła 12,9 mies. w populacji ogółem oraz 12,9 mies. i 6,0 mies. w podgrupie chorych bez przerzutów i z obecnością przerzutów na początku badania;
- wskaźnik **CBR** wyniósł 67,6% w populacji ogółem oraz [REDACTED] odpowiednio w podgrupie chorych bez przerzutów i z obecnością przerzutów na początku badania;
- mediana **PFS** wyniosła 11,2 mies. w populacji ogółem oraz 13,7 mies. i 6,7 mies. w podgrupie chorych bez przerzutów i z obecnością przerzutów na początku badania;
- mediana **OS** wyniosła 23,9 mies. w populacji ogółem oraz 14,3 mies. w podgrupie chorych z obecnością przerzutów na początku badania, w podgrupie chorych bez przerzutów mediana OS nie została osiągnięta.

---

Na podstawie dostępnych dowodów można stwierdzić, że odsetek ORR był wysoki (ponad 61% chorych osiągnęło CR lub PR) i zbliżony we wszystkich 3 analizowanych okresach obserwacji. Czas trwania odpowiedzi w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wyniósł ponad 1,5 roku (mediana 20 miesięcy). Należy także zwrócić uwagę, że różnica pomiędzy danymi zebranymi dla 150, 121 oraz 74 chorych obserwowana w dolnej granicy przedziału ufności dla OS wskazuje na poprawę wyniku w czasie.

Szczegółowe dane dotyczące oceny skuteczności podsumowano w tabeli poniżej.

---

**Tabela 37.**  
**Podsumowanie oceny skuteczności entrektytibu – populacja dorosłych**

| Punkt końcowy                                                              | CCOD 2.08.2021 r. – OBS (mediana):<br>30,6 mies. (95% CI: 27,8; 37,4) |                                                    |            | CCOD 31.08.2020 r. – OBS (mediana):<br>25,8 mies. (zakres: 0,0; 48,8) |                                                    |                     | CCOD 31.10.2018 r. – OBS (mediana):<br>14,2 mies. (zakres: 0,1; 29,7) |                                                    |                   |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------|
|                                                                            | Ogółem<br>N=150                                                       | Obecność przerzutów do<br>OUN na początku badania* |            | Ogółem<br>N=121                                                       | Obecność przerzutów do<br>OUN na początku badania* |                     | Ogółem<br>N=74                                                        | Obecność przerzutów do<br>OUN na początku badania* |                   |
|                                                                            |                                                                       | NIE (N=119)                                        | TAK (N=31) |                                                                       | NIE (N=102)                                        | TAK (N=19)          |                                                                       | NIE (N=54)                                         | TAK (N=19)        |
| <b>Odpowiedź na leczenie</b>                                               |                                                                       |                                                    |            |                                                                       |                                                    |                     |                                                                       |                                                    |                   |
| <b>ORR (CR lub PR) –<br/>pierwszorzędowy punkt<br/>końcowy, n (%)</b>      | 92 (61,3)                                                             | 73 (61,3)                                          | 19 (61,3)  | 74 (61,2)                                                             | 62 (60,8)                                          | 12 (63,2)           | 47 (63,5)                                                             | 36 (65,5)                                          | 11 (57,9)         |
| CR, n (%)                                                                  | 25 (16,7)                                                             |                                                    |            | 19 (15,7)                                                             | 18 (17,6)                                          | 1 (5,3)             | 5 (6,8)                                                               | 5 (9,1)                                            | 0 (0,0)           |
| PR, n (%)                                                                  | 67 (44,7)                                                             |                                                    |            | 55 (45,5)                                                             | 44 (43,1)                                          | 11 (57,9)           | 42 (56,8)                                                             | 31 (56,4)                                          | 11 (57,9)         |
| SDi, n (%)                                                                 |                                                                       |                                                    |            | 13 (10,7)                                                             | 9 (8,8)                                            | 4 (21,1)            | 9 (12,2)                                                              | 5 (9,1)                                            | 4 (21,1)          |
| PD, n (%)                                                                  |                                                                       |                                                    |            | 13 (10,7)                                                             | 11 (10,8)                                          | 2 (10,5)            | 6 (8,1)                                                               | 5 (9,1)                                            | 1 (5,3)           |
| non CR/non-PD, n (%)                                                       |                                                                       |                                                    |            | 6 (5,0)                                                               | 6 (5,9)                                            | 0 (0,0)             | 3 (4,1)                                                               | 3 (5,5)                                            | 0 (0,0)           |
| Dane brakujące lub<br>odpowiedź niemożliwa do<br>oceny, n (%)              |                                                                       |                                                    |            | 15 (12,4)                                                             | 14 (13,7)                                          | 1 (5,3)             | 9 (12,2)                                                              | 6 (10,9)                                           | 3 (15,8)          |
| <b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie</b>                                 |                                                                       |                                                    |            |                                                                       |                                                    |                     |                                                                       |                                                    |                   |
| <b>DOR – pierwszorzędowy<br/>punkt końcowy</b><br>Mediana (95% CI) [mies.] | 20,0<br>(13,2; 31,1)                                                  |                                                    |            | 20,0<br>(13,0; 38,2)                                                  | 29,0<br>(13,0; n/o)                                | 15,2<br>(6,0; 29,4) | 12,9<br>(9,3; n/o)                                                    | 12,9<br>(9,3; n/o)                                 | 6,0<br>(4,2; n/o) |



| Punkt końcowy                                                       | CCOD 2.08.2021 r. – OBS (mediana):<br>30,6 mies. (95% CI: 27,8; 37,4) |                                                    |            | CCOD 31.08.2020 r. – OBS (mediana):<br>25,8 mies. (zakres: 0,0; 48,8) |                                                    |                     | CCOD 31.10.2018 r. – OBS (mediana):<br>14,2 mies. (zakres: 0,1; 29,7) |                                                    |                    |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                     | Ogółem<br>N=150                                                       | Obecność przerzutów do<br>OUN na początku badania* |            | Ogółem<br>N=121                                                       | Obecność przerzutów do<br>OUN na początku badania* |                     | Ogółem<br>N=74                                                        | Obecność przerzutów do<br>OUN na początku badania* |                    |
|                                                                     |                                                                       | NIE (N=119)                                        | TAK (N=31) |                                                                       | NIE (N=102)                                        | TAK (N=19)          |                                                                       | NIE (N=54)                                         | TAK (N=19)         |
| <b>Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)**</b>                         |                                                                       |                                                    |            |                                                                       |                                                    |                     |                                                                       |                                                    |                    |
| <b>CBR – drugorzędowy punkt końcowy, n (%)</b>                      |                                                                       |                                                    |            | 77 (63,6) <sup>23</sup>                                               | -                                                  | -                   | 50 (67,6)                                                             |                                                    |                    |
| <b>Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS)</b>                    |                                                                       |                                                    |            |                                                                       |                                                    |                     |                                                                       |                                                    |                    |
| Zgon lub progresja, n (%)                                           |                                                                       |                                                    |            | -                                                                     | -                                                  | -                   | -                                                                     | -                                                  | -                  |
| <b>PFS – drugorzędowy punkt końcowy</b><br>Mediana (95% CI) [mies.] | 13,8<br>(10,1; 20,0)                                                  |                                                    |            | 13,8<br>(10,1; 19,9)                                                  | 13,8<br>(10,2; 20,4)                               | 11,7<br>(5,1; 30,3) | 11,2<br>(8,0; 15,7)                                                   | 13,7<br>(10,1; 16,0)                               | 6,7<br>(4,5; n/o)  |
| <b>Przeżycie całkowite (OS) – drugorzędowy punkt końcowy</b>        |                                                                       |                                                    |            |                                                                       |                                                    |                     |                                                                       |                                                    |                    |
| Zgon, n (%)                                                         |                                                                       |                                                    |            | 47 (38,8)                                                             | 36 (37,9)                                          | 11 (42,3)           | 24 (32,4)                                                             | 15 (27,3)                                          | 9 (47,4)           |
| <b>OS – drugorzędowy punkt końcowy</b><br>Mediana (95% CI) [mies.]  | 37,1<br>(27,2; n/o)                                                   |                                                    |            | 33,8<br>(23,4; 46,4)                                                  | 37,1<br>(23,9; n/o)                                | 19,9<br>(7,9; n/o)  | 23,9<br>(16,0; n/o)                                                   | n/o<br>(16,8; n/o)                                 | 14,3<br>(5,9; n/o) |

\*obecność przerzutów do OUN na początku badania określona przez BICR

\*\*wskaźnik CBR obejmuje CR, PR i SDi trwające ≥6 miesięcy

<sup>23</sup> Na podstawie informacji opisanej w rekomendacji wydanej przez CADTH

## 8.1.2. Populacja pediatryczna

Analiza skuteczności entrektytibu w populacji pediatrycznej została przeprowadzona na podstawie danych dla 15 chorych uczestniczących w badaniu *STARTRK-NG*. W analizie wykorzystano najnowsze dostępne wyniki, [REDACTED] Uwzględniono również dane dla daty odcięcia 17.09.2020 r.

**Pierwszorzędowym punktem końcowym** w badaniu *STARTRK-NG* były obiektywna odpowiedź na leczenie (**ORR**) zdefiniowana jako odsetek chorych z odpowiedzią CR lub PR. **Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe** w badaniu *STARTRK-NG* obejmowały natomiast **DOR** i **TTR**.

[REDACTED]

Wyniki kluczowych pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych dla **CCOD 17.09.2020 r. (N=15)** podsumowano poniżej:

- częstość występowania **ORR** wyniosła 60,0%
- **DOR** w przypadku odpowiedzi całkowitej (CR) zawierał się w zakresie od 10,2 do 31,2 mies. a w przypadku odpowiedzi częściowej (PR) od 3,8 do 14,3 mies.;
- **TTR** w większości przypadków zawierał się w zakresie od 1,7 do 1,9 mies., u jednego chorego TTR wyniósł 3,5 mies.

Szczegółowe dane dotyczące oceny skuteczności podsumowano w tabeli poniżej.

**Tabela 38.**  
**Podsumowanie oceny skuteczności entrektytibu – populacja pediatryczna**

| Punkt końcowy          | CCOD 17.09.2020 r. – OBS (mediana):<br>26,4 mies. (95% Ci: 12,9; 31,3) |  |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------|--|
|                        | N=15                                                                   |  |
| Odpowiedź na leczenie  |                                                                        |  |
| ORR (CR lub PR), n (%) | 9 (60,0)                                                               |  |
| CR, n (%)              | 5 (33,3)                                                               |  |
| PR, n (%)              | 4 (26,7)                                                               |  |
| SDi, n (%)             | 4 (26,7)                                                               |  |
| PD, n (%)              | 1 (6,7)                                                                |  |
| Dane brakujące, n (%)  | 1 (6,7)                                                                |  |

|                                                  |                                                                        |                  |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Punkt końcowy                                    | CCOD 17.09.2020 r. – OBS (mediana):<br>26,4 mies. (95% Ci: 12,9; 31,3) |                  |
|                                                  | N=15                                                                   |                  |
| Czas trwania odpowiedzi na leczenie              |                                                                        |                  |
| DOR dla CR<br>Mediana (zakres) [mies.]           | -                                                                      | b/d (10,2; 31,2) |
| DOR dla PR<br>Mediana (zakres) [mies.]           | -                                                                      | b/d (3,8; 14,3)  |
| Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) |                                                                        |                  |
| TTR (CR lub PR)<br>Mediana (zakres) [mies.]      | -                                                                      | b/d (1,7; 3,5)   |

### 8.1.3. Ocena względem komparatora zbiorczego na podstawie analizy wewnątrzgrupowej

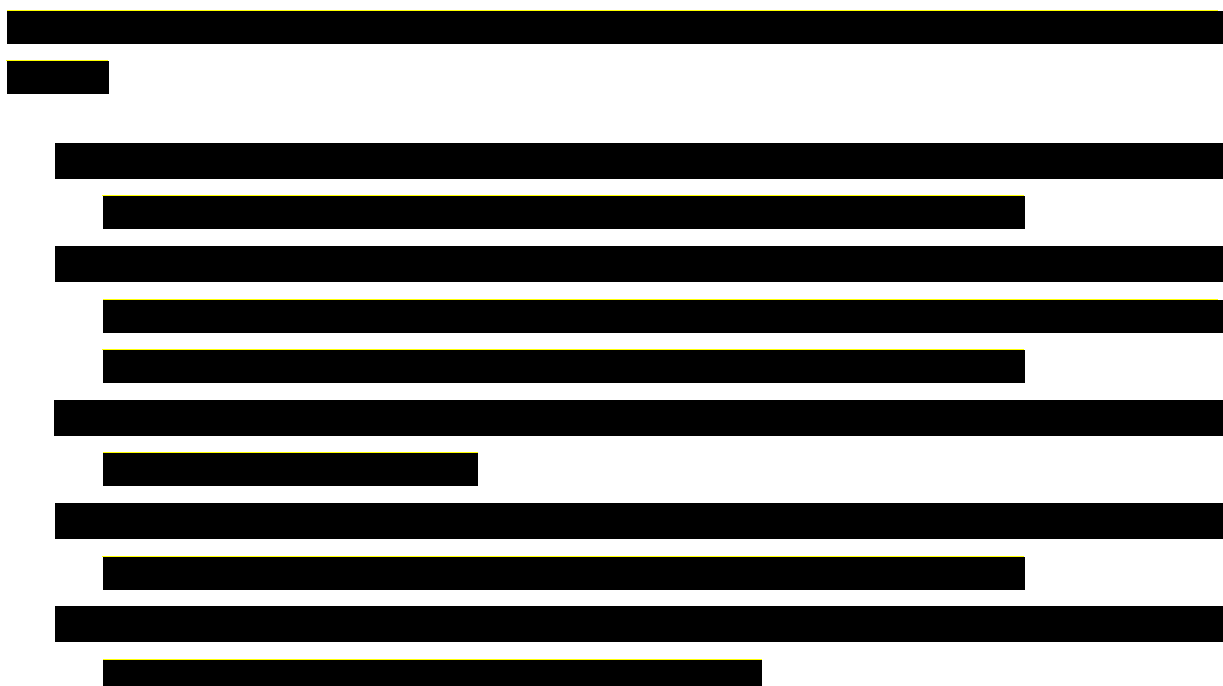
W związku z brakiem badań bezpośrednich porównujących entrektytib z odpowiednim komparatorem, tj. BSC definiowanym jako zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych, w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki analizy wewnątrzgrupowej. Analiza ta oparta została o dane uzyskane w badaniu klinicznym *STARTRK-2*, które porównano z retrospektywnie zebranymi wynikami uzyskanymi w trakcie leczenia ostatnią linią terapii poprzedzającą rozpoczęcie stosowania entrektytibu.

Wyniki kluczowych punktów końcowych dla **CCOD 31.10.2018 r. (N=71)** podsumowano poniżej:

- częstość występowania **ORR** była wyższa w grupie ENT vs BSC (60,5% vs 15,8%) u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii (N=38);
- częstość występowania **ORR** była wyższa w grupie ENT vs BSC (46,2% vs 7,7%) u chorych bez udokumentowanej progresji choroby po wcześniejszej terapii (N=13);
- mediana **TTD** była dłuższa w grupie ENT vs BSC (9,9 mies. vs 2,9 mies.) u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii (N=38);
- mediany **TTD** i **PFS** dla entrektytibu były podobne (9,9 mies. vs 11,2), nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy – **HR=1,08 (95% CI 0,6; 1,9)** u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii (N=38);
- wskaźnik **GMI** pozwala na bezpośrednie porównanie różnych metod leczenia u tego samego chorego w czasie. W badaniu został zdefiniowany jako stosunek PFS (podczas terapii ENT) do TTD (w czasie stosowania BSC). Za istotną klinicznie przyjęto wartość współczynnika GMI  $\geq 1,3$ .

Wyniki dotyczące GMI podsumowano poniżej:

- mediana GMI wyniosła 2,53 u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii (N=38);
- prawdopodobieństwo osiągnięcia GMI  $\geq 1,3$  (wynik istotny klinicznie) wyniosło 77% u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii (N=38);
- częstość osiągnięcia GMI  $\geq 1,3$  wyniosła 65,8% u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszej terapii (N=38). Zbliżone odsetki raportowano również dla wyższych poziomach GMI.



## 8.2. Ocena bezpieczeństwa entrektynibu

### 8.2.1. Populacja dorosłych

W ramach oceny bezpieczeństwa przeanalizowano wyniki dla populacji liczącej łącznie 235 lub 193 dorosłych chorych.

W analizie wykorzystano najnowsze dostępne wyniki, tj. zgromadzone do 02.08.2021 r. (N=235). Uwzględniono również dane dla daty odcięcia 31.08.2020 r. (N=193).

Wyniki bezpieczeństwa zgłoszone dla **CCOD 31.08.2020 r. (N=193)** podsumowano poniżej:

- częstość występowania **TRAE o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia** wyniosła 41,5%;
- częstość występowania **TRAE o dowolnym stopniu nasilenia** wyniosła 90,7%;

- częstość występowania **TRAE prowadzących do przerwania leczenia** wyniosła 8,3%;
- częstość występowania **SAE związanych z leczeniem** wyniosła 12,4%;
- częstość występowania **AE o dowolnym stopniu nasilenia** wyniosła 99,5%;
- częstość występowania **AE prawdopodobnie związanych z leczeniem prowadzących do zgonu** wyniosła 2,6%.

Wyniki bezpieczeństwa w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji tj. **CCOD 02.08.2021 r. (N=235)** są zbieżne z wynikami analizy dla wcześniejszej daty odcięcia:

- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania **TRAE prowadzących do przerwania leczenia** wyniosła 7,2%;
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];
- częstość występowania [redacted];

Dane dotyczące bezpieczeństwa oceniane w ramach zintegrowanej analizy badań wskazują, że entrektynib jest dobrze tolerowany i ma profil bezpieczeństwa, który można kontrolować, szczególnie biorąc pod uwagę fakt, że w badaniu uwzględniono chorych uprzednio leczonych, będących w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Warto podkreślić, że spośród wszystkich AE zgłoszonych w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa zdecydowana większość wystąpiła w stopniu nasilenia wynoszącym 1.-2. i nie była ciężka. Co więcej, większość AE wymagających interwencji można odpowiednio leczyć poprzez przerwanie podawania dawki (wstrzymanie dawki), zmniejszenie dawki i/lub leczenie podtrzymujące. Przerwy w podawaniu leku były przejściowe i na ogół nie uniemożliwiały chorym dalszego przyjmowania zaplanowanej dawki entrektynibu przez większość czasu trwania leczenia. Z kolei w przypadku SAE związanych z leczeniem najczęściej raportowano zaburzenia układu nerwowego, w tym zawroty głowy i zaburzenia funkcji poznawczych. Ogólnie częstość występowania poszczególnych SAE związanych z leczeniem była niska i wynosiła poniżej 2%. AE prawdopodobnie związane z leczeniem prowadzące do zgonu zgłoszono w przypadku 5 chorych. Jak podkreślili autorzy, wszystkie wystąpiły w czasie 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, zatem związek entrektynibu z tymi zgonami był niejasny. Wskazano, że AE prowadzące do zgonu obejmowały głównie zdarzenia z kategorii zaburzeń serca i zaburzeń

układu nerwowego. Warto podkreślić, że większość zgonów w populacji dorosłych była spowodowana postępowaniem choroby.

### 8.2.2. Populacja pediatryczna

W ramach oceny bezpieczeństwa przeanalizowano wyniki dla populacji pediatrycznej liczącej łącznie 56 lub 43 dorosłych chorych.

W analizie wykorzystano najnowsze dostępne wyniki, [REDACTED]. Uwzględniono również dane dla daty odcięcia 17.09.2020 r. (N=43).

Wyniki bezpieczeństwa zgłoszone dla **CCOD 17.09.2020 r. (N=43)** podsumowano poniżej:

- częstość występowania **TRAE o 3.-4. stopniu nasilenia** wyniosła 53,5%;
- częstość występowania **TRAE o dowolnym stopniu nasilenia** wyniosła 97,7%;
- **AE o dowolnym stopniu nasilenia** zgłoszono u wszystkich chorych;
- częstość występowania **AE o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia** wyniosła 76,7%;
- częstość występowania **AE prowadzących do przerwania leczenia** wyniosła 18,6%;
- nie zgłoszono żadnego **TRAE i AE prowadzącego do zgonu**.

Wyniki bezpieczeństwa w najdłuższym dostępnym okresie [REDACTED] są zbieżne z wynikami analizy dla wcześniejszej daty odcięcia:

- częstość występowania [REDACTED]
- częstość występowania [REDACTED];
- częstość występowania [REDACTED];
- częstość występowania [REDACTED]
- częstość występowania [REDACTED]
- częstość występowania [REDACTED]
- częstość występowania [REDACTED]
- częstość występowania [REDACTED]

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży było na ogół zgodne z obserwowanym u dorosłych, chociaż czas leczenia entrektynibem był krótszy niż w populacji dorosłych. Żaden z chorych w populacji pediatrycznej nie doświadczył AE o 5. stopniu nasilenia (zgon).

### 8.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Zgodnie z ChPL działania niepożądane leku występujące u chorych, którzy otrzymali entrektynib w badaniach klinicznych zgłaszane bardzo często (u  $\geq 1/10$  chorych) w następstwie leczenia produktem leczniczym Rozlytrek® obejmowały zakażenie płuc, zakażenie układu moczowego, niedokrwistość, neutropenię, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku, zawroty głowy, upośledzenie czucia, zaburzenia poznawcze, ból głowy, neuropatię obwodową czuciową, ataksję, zaburzenia snu, nieostre widzenie, hipotensję, duszność, kaszel, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia połykania, podwyższone stężenie AspAT, AlAT i kreatyniny we krwi, wysypkę, ból mięśni, ból stawów, osłabienie mięśni, zatrzymanie moczu, uczucie zmęczenia, ból, obrzęk i gorączkę. Należy podkreślić że dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych u chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych entrektynibem w badaniach klinicznych obejmowały szerszą niż wnioskowana, populację tj. chorych z obecnością mutacji *NTRK*, *ALK* lub *ROS1*.

W dokumencie FDA profil bezpieczeństwa przedstawiony w rozdziale ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rozlytrek® jest zgodny z opisanym szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports i WHO UMC, są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia ENT może prowadzić do wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, oraz zaburzenia żołądka i jelit, a także zaburzenia serca i urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

**Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rozlytrek® oceniono jako pozytywny.**

### 8.4. Wnioski

Częstość występowania guzów litych w populacji zarówno dorosłych, jak i dzieci jest coraz wyższa. Istnieje silna niezaspokojona potrzeba medyczna polegająca na braku dostępu do leczenia mającego na celu wydłużenie czasu przeżycia chorych w sytuacji, w której dostępne

aktualnie opcje terapeutyczne zostały wykorzystane. W niniejszej analizie wykazano, że entrektytib w pełni odpowiada na tą potrzebę.

Wewnątrzgrupowa analiza skuteczności entrektytibu względem BSC<sup>24</sup> (badanie *Krebs2021* oraz ██████████) wykazała znaczącą przewagę analizowanej interwencji w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych takich jak PFS czy odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie.

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania entrektytibu zarówno w populacji chorych dorosłych, jak również dzieci z guzami litymi, które charakteryzują się obecnością fuzji genów *NTRK* u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie mogłaby skutkować ciężką chorobą oraz którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora *NTRK* oraz dla których nie istnieją zadowalające opcje terapeutyczne.

Analiza skuteczności przeprowadzona dla kluczowych efektów zdrowotnych takich jak ORR i DOR (pierwszorzędowe punkty końcowe) oraz PFS i OS (drugorzędowe punkty końcowe) wykazała wyraźne korzyści ze stosowania entrektytibu. W analizie przedstawiono także wyniki w podgrupach chorych zależnie od obecności przerzutów do OUN na początku badania. Dane uzyskane w podgrupie chorych z obecnością przerzutów do OUN są istotnym aspektem w ocenie korzyści klinicznych związanych ze stosowaniem entrektytibu. Wykazano, że entrektytib przenika barierę krew-mózg a tym samym stanowi skuteczną opcję terapeutyczną u chorych z przerzutami do OUN. Wykazano również, że działanie entrektytibu u chorych od 12. roku życia jest zbieżne z efektami klinicznymi obserwowanymi w populacji dorosłych.

Analiza profilu bezpieczeństwa entrektytibu wykazała że entrektytib jest dobrze tolerowany i ma profil bezpieczeństwa, który można kontrolować. Spośród wszystkich AE zgłoszonych w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa zdecydowana większość wystąpiła w stopniu nasilenia wynoszącym 1.-2. i nie była ciężka. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży było na ogół zgodne z obserwowanym u dorosłych. Warto podkreślić również, że w dłuższym okresie obserwacji nie zaobserwowano występowania nowych, wcześniej nieraportowanych zaburzeń.

---

<sup>24</sup> BSC zdefiniowano jako zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych



---

Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania entrektynibu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny, a stosunek korzyści do ryzyka – pozytywny.

Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na istotne klinicznie korzyści wynikające z zastosowania leku Rozlytrek®. W związku z powyższym należy go uznać za wysoce skuteczną metodę leczenia w dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu *NTRK*, u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora *NTRK* i dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Rozlytrek® w praktyce klinicznej i objęcie go refundacją w ramach Programu lekowego.

---

## 9. Dyskusja

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa entrektytibu przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy zbiorczej badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1* oraz *STARTRK-2* przeprowadzonych z udziałem chorych dorosłych oraz badania *STARTRK-NG*, w którym uczestniczyły dzieci. W trakcie prac nad analizą niezbędne było zastosowanie niestandardowego podejścia analitycznego ze względu na fakt, iż entrektytib jest jednym z pierwszych leków, dla których wskazanie rejestracyjne nie definiuje populacji docelowej w oparciu o umiejscowienie guza a to, czy ten guz cechuje się obecnością fuzji genu *NTRK*. W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano korzyści wynikające ze stosowania entrektytibu u dorosłych i dzieci z guzami litymi z fuzją genu *NTRK*. Żadne z włączonych do analizy badań pierwotnych dla ocenianej interwencji nie miało grupy kontrolnej, która umożliwiłaby wykonanie porównania pośredniego. Równocześnie należy podkreślić, że zestawienie danych z badań dla BSC, definiowanego jako zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych, byłoby obarczone znacznym ryzykiem błędu systematycznego. Wynika to z faktu, że badania pierwotne dla terapii systemowych, są zależne od umiejscowienia guza, co więcej większość chemioterapii stosowana jest w praktyce klinicznej od dawna, co oznacza, że populacja włączona do tych badań nie była analizowana pod kątem obecności fuzji genu *NTRK* (rutynowa diagnostyka w kierunku fuzji tych genów wciąż nie jest standardową praktyką). W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących entrektytib z wybranym komparatorem oraz znacznymi ograniczeniami wynikającymi z zestawienia danych, w celu porównania skuteczności badanej interwencji w niniejszej analizie przedstawiono wyniki analizy wewnątrzgrupowej. Jest to niestandardowe podejście, które jednak ze względu na specyfikę populacji umożliwia porównawczą ocenę terapii zastosowanych u tego samego chorego. W ramach niniejszej analizy przeanalizowano dane pochodzące z opracowania *Krebs 2021*, w którym efekty kliniczne uzyskane w trakcie terapii entrektytibem porównano z efektami, które oceniano w trakcie terapii zastosowanej jako ostatnia przed rozpoczęciem terapii entrektytibem, tj. BSC. Wyniki tego porównania wskazują na wyraźną przewagę analizowanej interwencji w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych takich jak PFS czy odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie. Co więcej, w badaniu przedstawiono wyniki dla wskaźnika GMI. Wskaźnik ten wykorzystuje się do oceny korzyści uzyskiwanych z zastosowania terapii celowanych wybranych na podstawie profilowania molekularnego u chorych z zaawansowanym rakiem opornym na leczenie i pozwala na bezpośrednie porównanie różnych metod leczenia u tego samego chorego w czasie. GMI ma wysokie znaczenie

kliniczne dla chorych, ponieważ zazwyczaj postrzegają oni nowe leczenie jako skuteczne, gdy odczuwają korzyści przez dłuższy czas niż w przypadku poprzedniej linii leczenia. W opracowaniu *Krebs 2021*, GMI zdefiniowano jako stosunek PFS (po zmianie leczenia na ENT) do TTD (w czasie stosowania BSC). Za istotną klinicznie przyjęto wartość współczynnika GMI  $\geq 1,3$ , co więcej wykazano, że wynik GMI  $> 1,33$  jest silnie skorelowany z istotną statystycznie poprawą OS. Wartości GMI uzyskane przez chorych jednoznacznie wskazują na znaczną korzyść wynikającą ze zmiany terapii systemowej na terapię entrektynibem. Mediana GMI wyniosła  $> 2,5$ , a prawdopodobieństwo osiągnięcia wyniku GMI  $\geq 1,3$  wyniosło niemal 80%. Należy mieć na uwadze, że komparatory zdefiniowanie w *Analizie problemu decyzyjnego* obejmują BSC stanowiące zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych i objętych finansowaniem ze środków publicznych w danym typie guza. Zbiór terapii definiujących BSC stosowane w Polsce jest zasadniczo zgodny z interwencjami stosowanymi jako leczenie systemowe na ostatniej linii leczenia (przed rozpoczęciem leczenia entrektynibem) u chorych włączonych do analizy wewnątrzgrupowej. Należy zaznaczyć, że niezgodności wynikają wyłącznie z różnic w protokołach leczenia i zasad refundacji. Warto również wskazać, że sekwencyjność leczenia różni się w zależności od praktyki klinicznej w różnych krajach. Jest to zgodne z aktualną praktyką kliniczną w Polsce (szczegółowe zestawienie komparatorów wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* z terapiami systemowymi poprzedzającymi ENT przedstawiono w załączniku 10.10). W opracowaniu *Krebs 2021*, terapie podawane chorym przed rozpoczęciem leczenia ENT obejmowały nie tylko standardową chemioterapię, ale także leki hormonalne i terapie celowane, które cechuje wyższa w porównaniu ze standardową chemioterapią skuteczność. Powoduje to, że uzyskane dla takiego zbioru interwencji efekty zdrowotne są zawyżone względem zbioru, z którego wykluczone byłyby nowoczesne leki przeciwnowotworowe. Tym samym należy wskazać, że przeprowadzona analiza porównawcza jest konserwatywna. Jej wyniki są korzystne dla entrektynibu nawet w przypadku zawyżenia efektów zdrowotnych po stronie BSC. Wysoce prawdopodobne jest jednak uzyskanie jeszcze lepszych wyników dla analizowanej interwencji w sytuacji uwzględnienia po stronie komparatora wyłącznie opcji terapeutycznych stanowiących standardową chemioterapię.

Na uwagę zasługuje również fakt, iż niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii systemowej, u chorych z guzami litymi z obecnością fuzji *NTRK* uzyskiwane wyniki są znacznie gorsze, zarówno pod względem odsetka chorych z ORR, jak i uzyskiwanych median DOR, PFS i OS w porównaniu z wynikami obserwowanymi po podaniu entrektynibu. Skuteczność BSC u chorych z guzami litymi z obecnością fuzji *NTRK* przedstawiono w załączniku 10.11.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na eksperymentalnych badaniach jednoramiennych ze stosunkowo liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest relatywnie wysoka. Należy podkreślić, że pomimo wykorzystania w analizie danych dla interwencji badanej wyłącznie z badań jednoramiennych, były to badania wysokiej jakości (oceniono je na 7 z 8 możliwych do przydzielenia punktów w skali NICE).

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z eksperymentalnych badań jednoramiennych. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne. Warto jednak podkreślić, że w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki dla pełnej populacji rejestracyjnej, tj. zarówno chorych dorosłych, jak i dzieci. Dodatkowo w badaniu *STARTRK-NG*, które obejmowało populację pediatryczną, uczestniczyły również dzieci spoza wskazania rejestracyjnego, tj. poniżej 12 roku życia (mediana wieku w badaniu *STARTRK-NG* wynosiła 7 lat, zakres od 2 mies. do 20 r.ż.). Należy jednak przyjąć, że populacja, której dotyczą wyniki może zostać uznana za reprezentatywną.

W celu zwiększenia wiarygodności zewnętrznej analizy przeprowadzono przegląd systematyczny opisów pojedynczych przypadków lub serii przypadków, ze względu na brak badań z rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki zgłaszane w odnalezionych opisach przypadków były spójne z wynikami raportowanymi w badaniach klinicznych. U większości chorych stwierdzono częściową lub całkowitą odpowiedź, co potwierdza skuteczność entrektynibu.

Populacja wnioskowana jest zgodna z zarejestrowaną i obejmuje chorych dorosłych oraz dzieci w wieku  $\geq 12$  r.ż. W przypadku populacji pediatrycznej, do badania *STARTRK-NG* włączano populację szerszą niż wnioskowana/zarejestrowana, co stanowi pewne ograniczenie badania. Równocześnie należy podkreślić, że dowody przedstawione w opisach pojedynczych przypadków i serii przypadków wskazują, że entrektynib był stosowany w populacji szerszej niż zarejestrowana. Wyniki raportowane w tych doniesieniach są spójne z wynikami raportowanymi na podstawie badania klinicznego. W związku z powyższym, należy przyjąć, że wyniki raportowane dla populacji pediatrycznej ogółem są zbieżne z wynikami dla dzieci w wieku  $\geq 12$  r.ż. Tym samym, włączenie populacji szerszej niż wnioskowana stanowi pewne ograniczenie badania, jednak na podstawie przedstawionych wyników uprawnione jest stwierdzenie porównywalnej skuteczności dla chorych poniżej

i powyżej 12 r.ż. a tym samym wnioskowanie na podstawie wyników obejmujących również chorych <12 r.ż. pozostaje zasadne.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do analizy 1 przegląd systematyczny spełniający kryteria systematyczności Cook. W wyniku oceny na podstawie skali AMSTAR 2 wykazano, że jest to przegląd bardzo niskiej jakości. W przeglądzie tym wykazano, że leki ukierunkowane na *NTRK*, takie jak np. entrektynib są skuteczne w leczeniu chorych na różne rodzaje nowotworów, wykazujących fuzję genu *NTRK*, a leczenie to jest dobrze tolerowane. Zidentyfikowane dane jednoznacznie wskazują, że terapia celowana przynosi wymierne korzyści kliniczne, oceniane za pomocą wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Niewątpliwą zaletą tego rodzaju leczenia jest to, że można nią objąć chorych z takimi typami nowotworów, które tradycyjnie były uważane jako źle rokujące. Wnioski sformułowane przez autorów przeglądu systematycznego *Chu 2020* są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy, co świadczy o wysokiej wiarygodności uzyskanych danych. Warto ponadto podkreślić, że w przeglądzie *Chu 2020* wykorzystano dane dla starszego punktu odcięcia danych. W ramach niniejszej analizy przedstawiono najnowsze dostępne dane, tj. takie, które obejmują największą liczbę chorych, najdłuższy okres obserwacji oraz obejmują również wyniki oceny jakości życia, które dla wcześniej prezentowanych wyników nie były dostępne.

Dokonano również przeszukania rejestrów badań klinicznych, w wyniku którego stwierdzono, że brak jest obecnie badań, które zostały zakończone i w najbliższym czasie mogłyby zostać opublikowane wywierając tym samym wpływ na zmianę wnioskowania. Informacja ta pozwala na wnioskowanie, iż ryzyko *publication bias* jest bardzo niskie.

Problem zdrowotny, którego dotyczy niniejsze opracowanie dotyczy grupy chorych o znacznej niezaspokojonej potrzebie medycznej i obejmuje bardzo różnorodną grupę chorych (uwzględniając zarówno zróżnicowanie pod względem wieku, jak również szerokie spektrum histologiczne guzów litych). Aktualnie terapia tych chorych opiera się na leczeniu choroby zgodnie z umiejscowieniem guza a nie ze względu na obecność fuzji genowej. Identyfikacja konkretnych docelowych zmian genomowych ma wpływ na zmianę praktyki onkologicznej polegającą na przejściu od „uniwersalnego” podejścia polegającego na kategoryzacji nowotworów jedynie według histologii do terapii skupiających się na specyficznych czynnikach onkogennych [ACS 2018, Yates 2018].

Ze względu na mechanizm działania terapii celowanych możliwe jest dokonanie bardzo precyzyjnego doboru najskuteczniejszej opcji terapeutycznej dla każdego chorego, co wynika genetycznej predyspozycji komórek nowotworowych na działanie leku [Krawczyk 2009]. Stosowanie terapii celowanej zapewnia więc maksymalne korzyści kliniczne i może poprawić jakość życia chorych [White-Al Habeeb 2016]. Tymczasem w przypadku tej populacji chorych stosowane jest głównie leczenie paliatywne, łagodzące objawy, które rzadko prowadzi do wyleczenia [EMA 2020].

Zastosowanie terapii celowanej dość, że wiąże się z uzyskiwaniem wymiennie lepszych efektów zdrowotnych w porównaniu ze standardową chemioterapią lub BSC, to dodatkowo coraz częściej środowiska ekspertów wskazują na ich potencjał w zakresie przekształcania trudnych w leczeniu nowotworów złośliwych, takich jak przerzutowy NDRP, w przewlekłe stany chorobowe [Pacheco 2018]. Jest to tym istotniejsze, że aktualnie w przypadku niektórych nowotworów z fuzją genów *NTRK* nie ma żadnych standardowych terapii wspomagających lub zalecanych terapii o udowodnionej skuteczności. Obecnie dostępne terapie stosowane u tych chorych mają ograniczoną skuteczność lub są słabo tolerowane, a długoterminowa toksyczność stosowanego leczenia może wpływać negatywnie na jakość życia chorych, zwłaszcza w przypadku zastosowania kolejnych linii leczenia.

Produkt leczniczy Rozlytrek® jest wysoce wybiórczym inhibitorem TRK, który wykazuje skuteczność w leczeniu dorosłych i dzieci z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi guzami litymi z fuzją genu *NTRK*. Co istotne, wykazuje stabilny stosunek stężenia w przypadku bariery krew-mózg, co ma szczególne znaczenie w leczeniu chorych z przerzutami do OUN.

Biorąc pod uwagę relatywnie niską częstość występowania guzów litych z fuzją *NTRK*, jak również znaczne ich zróżnicowanie histologiczne i związane z tym brak dostępu do skutecznego leczenia powodują, iż praktycznie nie jest możliwe przeprowadzenia badania randomizowanego dla entrektynibu. Jest to związane w dużej mierze z bardzo zróżnicowanym przebiegiem naturalnym poszczególnych rodzajów guzów litych. Czynnikiem ten nie stanowi uzasadnienia naukowego dla przeprowadzenia tego rodzaju badań. Uzasadnia natomiast przeprowadzenie badań jednoramiennych, w tym badań jednoramiennych koszykowych, gdzie pierwszorzędownym punktem końcowym będzie nie OS a ORR. Taki model badań zastosowano w badaniach dla entrektynibu.

W przypadku niektórych nowotworów (w tym szczególnie tych, które występują relatywnie rzadko a przewidywany czas przeżycia jest krótki) wyzwaniem jest włączenie do badania



wystarczającej do osiągnięcia mocy statystycznej liczby chorych, dla których możliwe jest uzyskanie wyników w stosunkowo krótkim czasie. W takich sytuacjach rozwiązaniem jest zastosowanie modelu badania klinicznego tzw. koszykowego. Jest to taki typ badania, do którego możliwe jest włączenie chorych z guzami o określonym profilu genetycznym zamiast określonej histologii. Ma to na celu zwiększenie skuteczności w procesie opracowywania leków, aby umożliwić szybszy dostęp do terapii dla potrzebujących chorych. Koszykowe jednoramienne, nierandomizowane badania kliniczne są akceptowane w praktyce onkologicznej zarówno przez klinicystów, jak i organy regulacyjne.

Dla chorych z guzami litymi z fuzjami genów *NTRK* brak jest obecnie dostępnych terapii celowanych a zatem nie ma jednego wspólnego komparatora, który można by zastosować w badaniu porównawczym dla wszystkich typów nowotworów. Również z tego powodu przeprowadzenie badania porównawczego nie jest wykonalne. Nie można było bowiem zdefiniować jednego ramienia kontrolnego ze względu na różnorodność standardów leczenia podstawowych chorób onkologicznych.

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

Kwestie opisane powyżej wpłynęły na konieczność zastosowania podejścia analitycznego, które do tej pory nie było wykorzystywane w analizach HTA w Polsce. W wyniku analizy dokumentów ze strony AOTMiT nie zidentyfikowano żadnego procesu, którego przedmiotem oceny byłby lek, dla którego w celu przeprowadzenia analizy porównawczej niezbędne było wykorzystanie analizy wewnątrzgrupowej. Jak wskazano powyżej przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego nie jest wykonalne ze względu m.in. na następujące fakt, iż fuzje *NTRK* są wykrywane tylko w 1% wszystkich guzów litych, w badaniach uczestniczy niewielka liczba chorych a trwające badania dla entrektynibu są jednoramienne, otwarte i obejmują populację o heterogennej charakterystyce wyjściowej (np. wiek, stan sprawności w skali ECOG, umiejscowienie guza, obecność przerzutów do OUN). Dane z opracowania *Krebs 2021* umożliwiły porównanie skuteczności terapii systemowych z entrektynibem i chociaż takie podejście nie jest doskonałe, to jednak w świetle dostępnych danych stanowi najlepszą możliwą strategię postępowania.

W analizach przyjęto podejście konserwatywne, które jest podyktowane specyfiką problemu zdrowotnego. Kluczowe kwestie jakie wpłynęły na przyjęte podejście to:

- analizy dotyczące oceny ENT przeprowadzono w oparciu o dane z jednoramiennych badań klinicznych. Ze względu na brak grupy kontrolnej przeprowadzenie porównania pośredniego nie jest możliwe, natomiast zestawienie danych dla ENT z danymi dla BSC wiązałoby się z wystąpieniem istotnych ograniczeń i byłoby obciążone znacznym ryzykiem błędu systematycznego. Tym samym, wyniki takiego zestawiania można byłoby uznać za niewiarygodne;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- badania pierwotne dla terapii systemowych, jak wspomniano powyżej, są zależne od umiejscowienia guza. Większość chemioterapii stosowana jest w praktyce klinicznej od dawna, dlatego też populacje leczone BSC (komparator zbiorczy) nie mogły być analizowane pod kątem obecności fuzji genu NTRK. Rutynowa diagnostyka w kierunku fuzji tych genów wciąż nie jest standardową praktyką.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- w wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano opracowanie *Krebs 2021*, które umożliwiło porównanie efektów terapeutycznych BSC (komparator zbiorczy) i ENT. W analizie wykorzystano zebrane retrospektywnie dane z trwającego, otwartego, jednoramiennego badania *STARTRK-2* prowadzonego w populacji chorych dorosłych z guzami litymi wykazującymi fuzję NTRK. Celem badania *Krebs 2021* było porównanie skuteczności entrektynibu względem ostatniej stosowanej przez uczestników badania terapii systemowej. Porównanie przeprowadzono za pomocą porównania wewnątrzgrupowego (ang. *inpatient comparisons*), stanowiącego alternatywę dla badań z tradycyjną grupą kontrolną, w tym badań RCT, które aktualnie nie są dostępne. Zaimplementowanie takiego porównania ma kilka istotnych zalet. Przede wszystkim jego wyniki są bardziej wiarygodne niż zestawienie danych z różnych badań. Co więcej, wszyscy chorzy mieli potwierdzoną obecność fuzji NTRK. Dodatkowo, zastosowanie



analizy wewnątrzgrupowej niweluje problem heterogeniczności metodyki i populacji, który mógłby wystąpić w przypadku zwykłego zestawienia danych;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Należy zwrócić uwagę, że obecnie nie ma standardowej definicji umożliwiającej identyfikację takich chorych, na co zwrócono uwagę w rekomendacji CADTH 2022. Z kolei w rekomendacji wydanej przez NICE wskazano, że brak zadowalających opcji leczenia oznacza, że po stosowanej terapii nie wystąpiły efekty kliniczne lub dostępne opcje terapeutyczne zostały wykorzystane. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- zasadność podejścia przyjętego w raporcie HTA, można podeprzeć także stanowiskiem CADTH. W dokumencie dotyczącym zasadności finansowania ENT, podkreślono, że nie jest możliwe przeprowadzenie sensownego porównania ze względu na rzadkość występowania fuzji NTRK (ok. 1% wszystkich guzów litych), niewielką liczbę chorych uczestniczących w badaniach oraz heterogenną początkową charakterystykę demograficzną;
- CADTH zwróciło uwagę, że w analizie wewnątrzgrupowej (opracowanie *Krebs 2021*, które wykorzystano do porównania ENT z komparatorem zbiorczym) przedstawiono wyniki dla

---

wskaźnika GMI. Wskaźnik ten pozwala na bezpośrednie porównanie różnych metod leczenia u tego samego chorego w czasie. GMI ma wysokie znaczenie kliniczne dla chorych, ponieważ zazwyczaj postrzegają oni nowe leczenie jako skuteczne, gdy odczuwają korzyści przez dłuższy czas niż w przypadku poprzedniej linii leczenia. Jak podkreślono w dokumencie CADTH, wskaźnik GMI umożliwia zmniejszenie obaw odnośnie heterogeniczności populacji, w tym cech demograficznych innych niż typ nowotworu.

Zastosowane w analizie podejście umożliwiło wykorzystanie źródeł o możliwie najwyższej jakości i wiarygodności oraz pozwoliło uniknąć faworyzowania interwencji badanej.

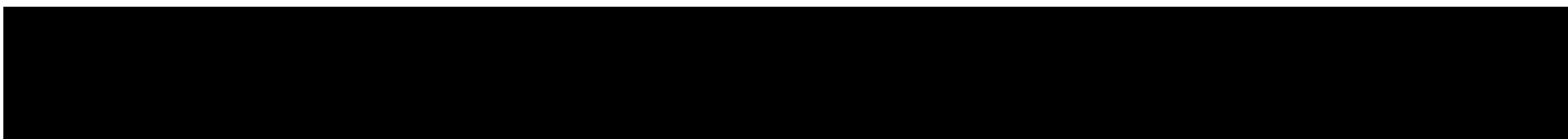
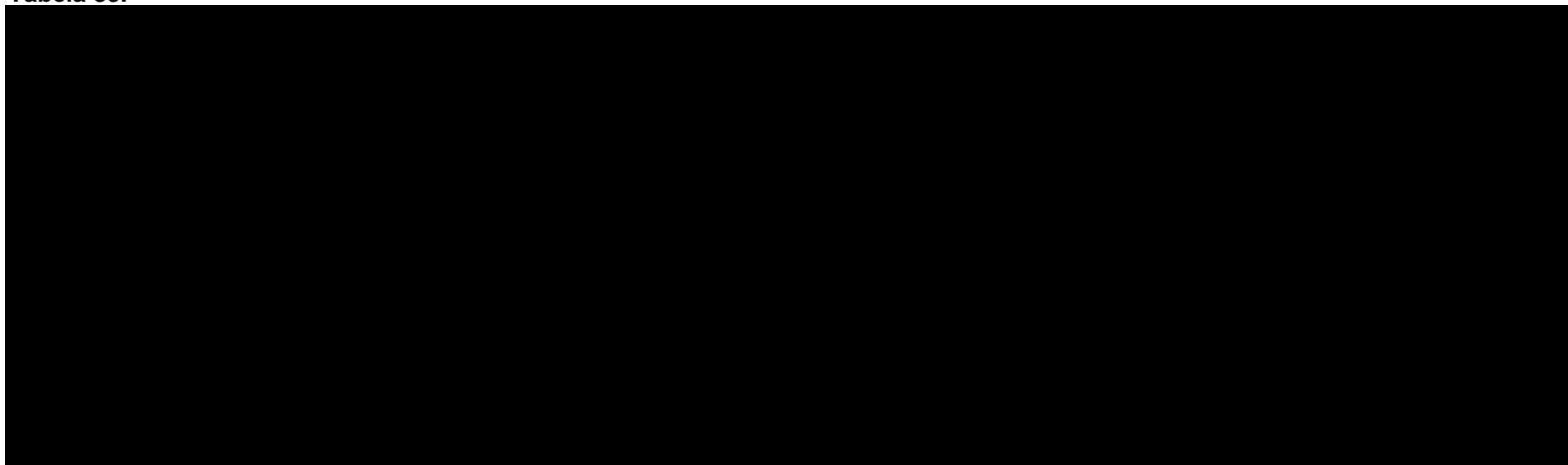
Należy podkreślić, że populację docelową tworzą chorzy cechujący się wyjątkowo niekorzystnym rokowaniem. W obliczu przedstawionych dowodów a szczególnie uwzględniając możliwość uzyskania przez tych chorych wymiernej korzyści klinicznej objęcie entrektynibu finansowaniem ze środków publicznych jest w pełni uzasadnione.

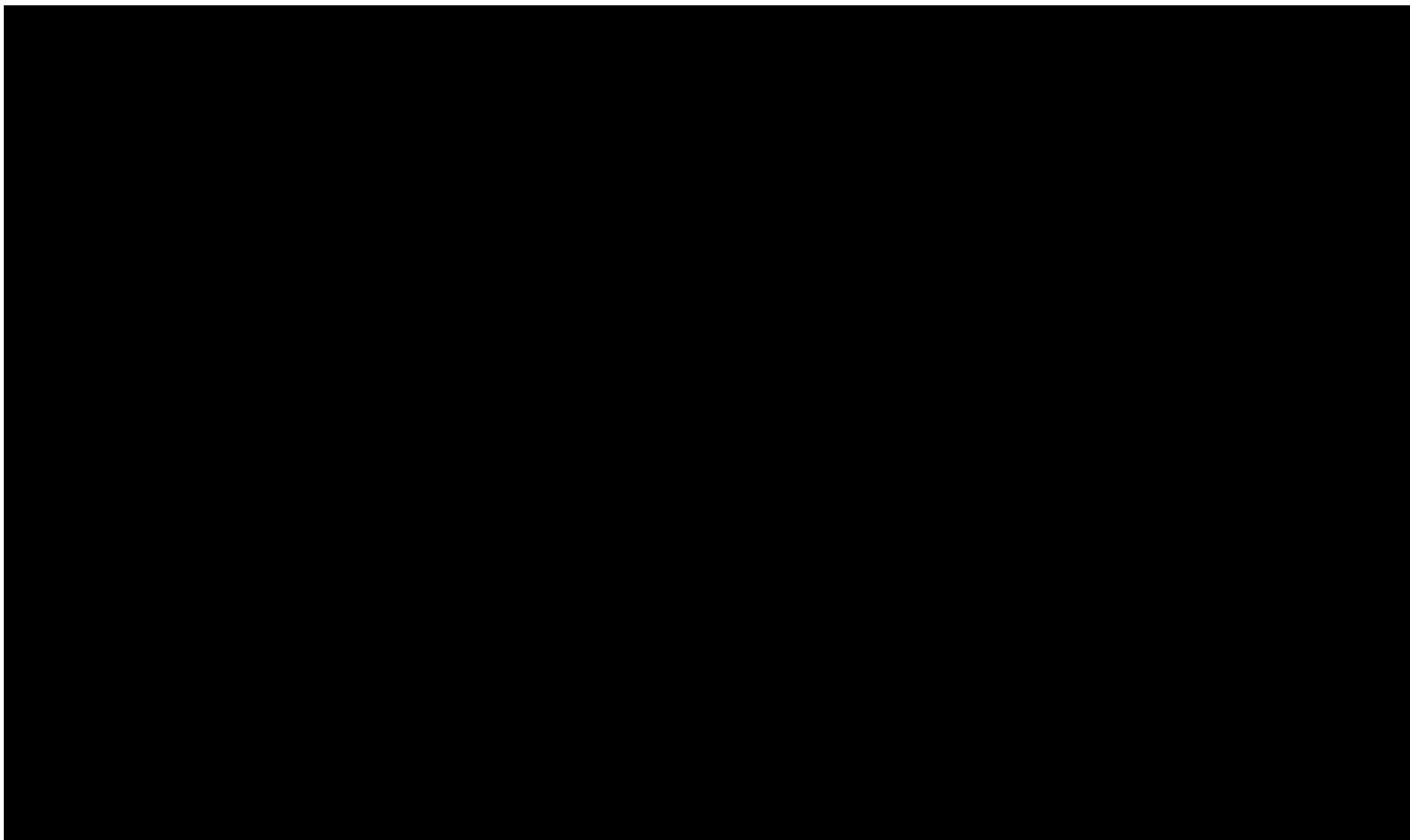
---

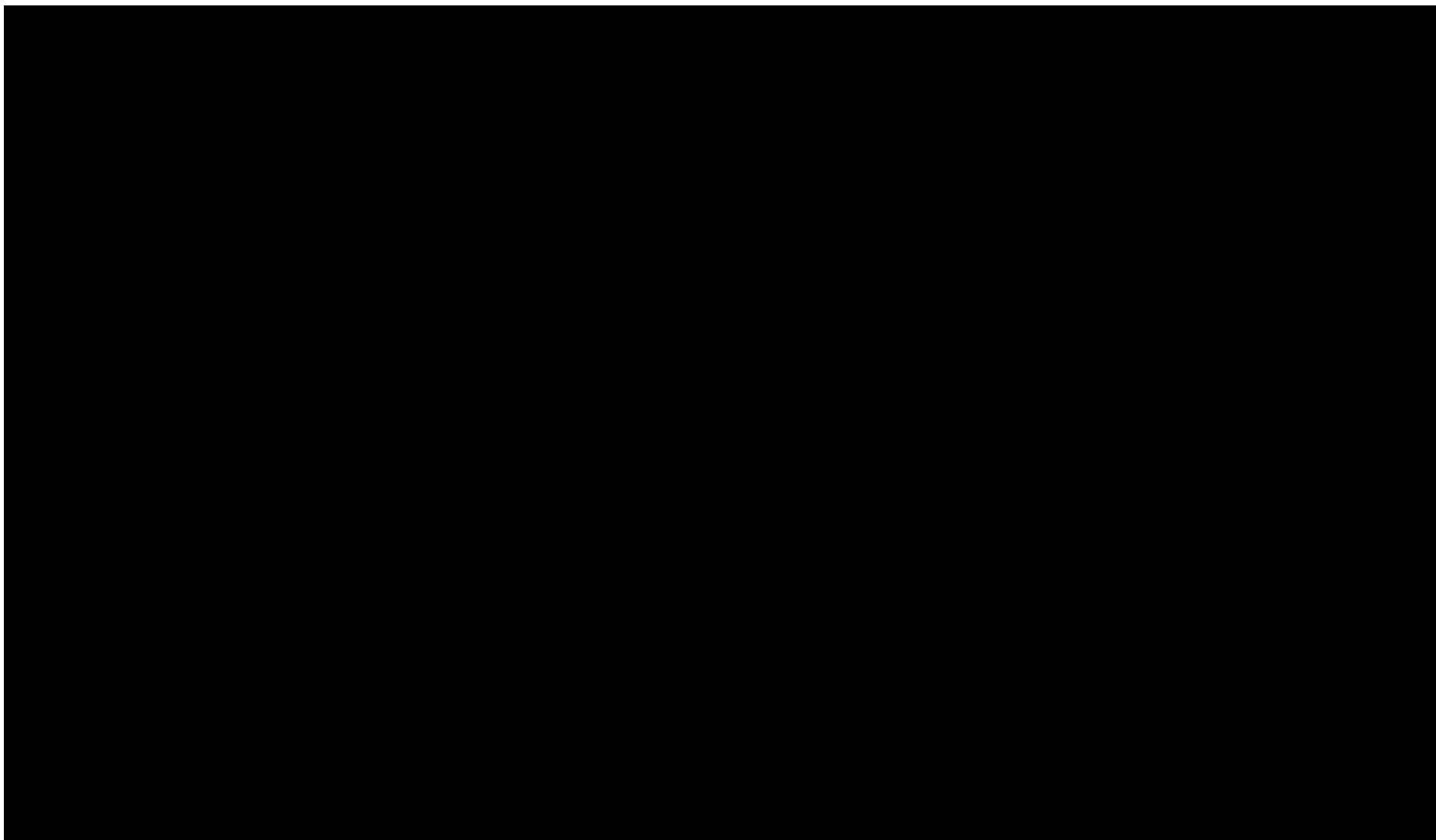
## 10. Załączniki

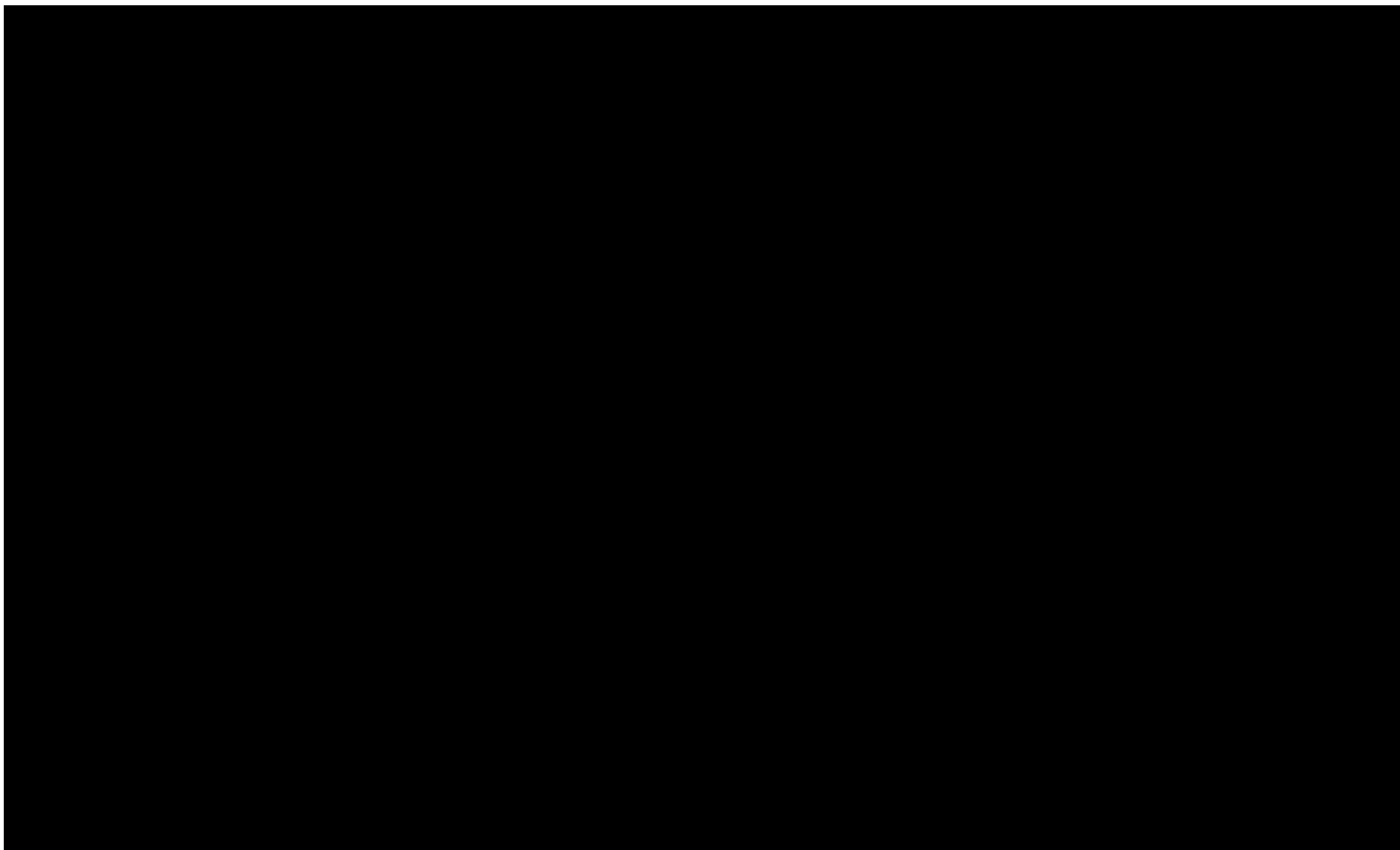
### 10.1. Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi z uwzględnieniem podziału na podgrupy

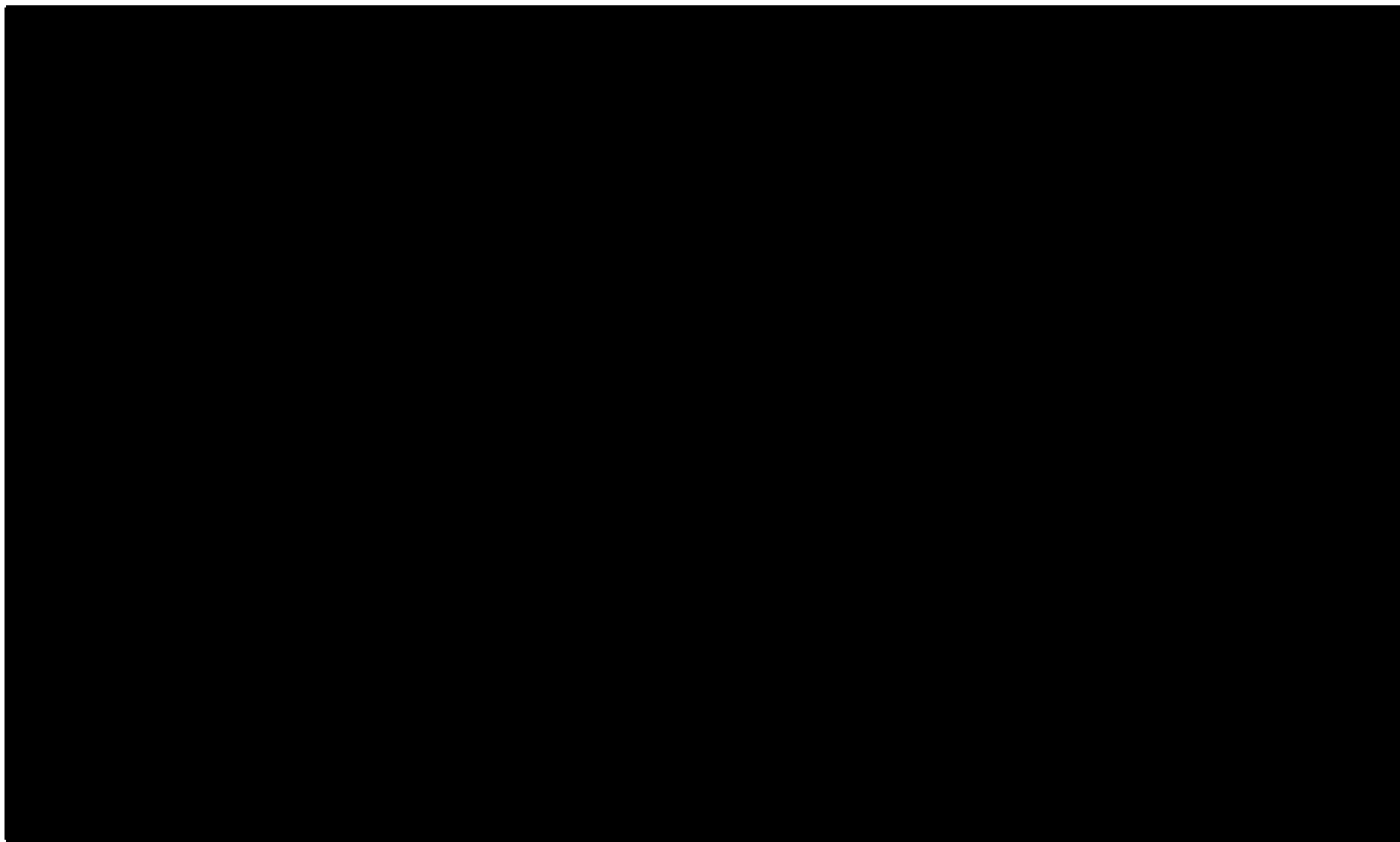
Tabela 39.

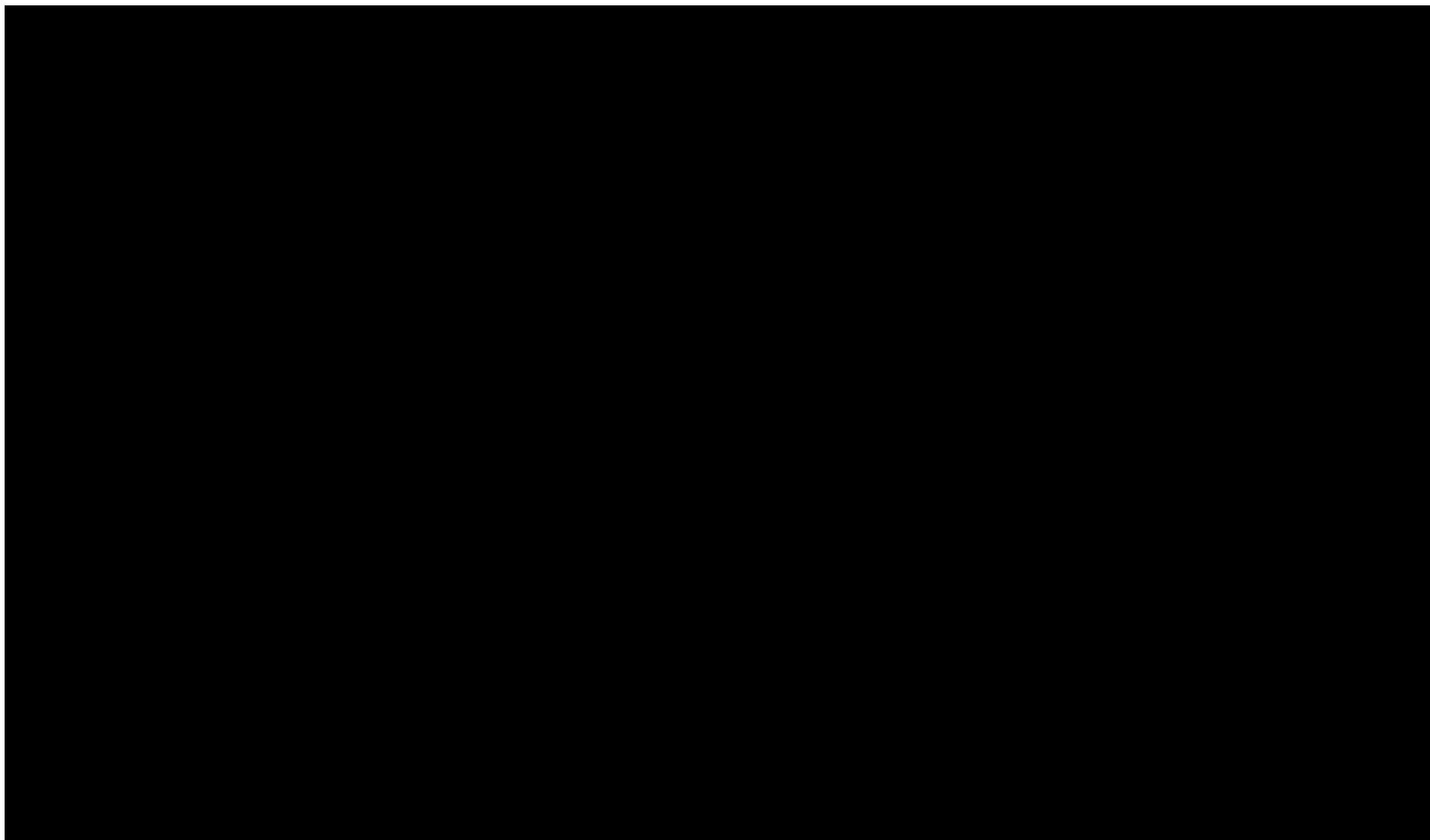














## 10.2. Częstość występowania ORR w podgrupach

Tabela 40.

Częstość występowania ORR w podgrupach na podstawie zbiorczej analizy wyników badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2*<sup>26</sup>

| Badanie*<br>(publikacja)                                                   | Ocena | Mediana OBS/ Liczba<br>chorych uwzględnionych<br>w analizie | Podgrupa         | ENT                                |           |    |
|----------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------|-----------|----|
|                                                                            |       |                                                             |                  | n (%)                              | N         |    |
| Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) – data odcięcia danych 02.08.2021 r. |       |                                                             |                  |                                    |           |    |
| ab. konf.<br>Krzakowski 2022                                               | BICR  | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./N=150         | Rodzaj nowotworu | Mięsaki (ogółem)                   | 19 (59,4) | 32 |
|                                                                            |       |                                                             |                  | NDRP (ogółem)                      | 20 (64,5) | 31 |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Rak ślinianek (MASC)               | 22 (84,6) | 26 |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Rak tarczycy (ogółem)              | 10 (62,5) | 16 |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Rak jelita grubego                 | 3 (27,3)  | 11 |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Rak piersi (ogółem)                | 6 (66,7)  | 9  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Nowotwory głowy i szyi             | 3 (60,0)  | 5  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Guzy neuroendokrynne               | 2 (40,0)  | 5  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Rak piersi (wydzielniczy)          | 5 (83,3)  | 6  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Rak piersi (inny niż wydzielniczy) | 1 (50,0)  | 2  |
| ChPL Rozlytrek®                                                            | BICR  | 30,6 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r./N=150         | Rodzaj nowotworu | Rak piersi (nieokreślony)          | 0 (0,0)   | 1  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Rak trzustki                       | 3 (75,0)  | 4  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | CUP                                | 1 (33,3)  | 3  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Rak jajnika                        | 0 (0,0)   | 1  |
|                                                                            |       |                                                             |                  |                                    |           |    |

<sup>26</sup> W tabeli zaprezentowano wyniki analizy z uwzględnieniem podziału na rodzaj nowotworu, rodzaj fuzji, partnera fuzyjnego genu NTRK, płeć, wiek, dawkę ENT, region, ECOG, status zastosowanych terapii, liczbę poprzednich terapii systemowych, liczbę poprzednich radioterapii, liczbę poprzednich operacji.

| Badanie*<br>(publikacja) | Ocena | Mediana OBS/ Liczba<br>chorych uwzględnionych<br>w analizie | Podgrupa                                                     | ENT       |   |
|--------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------|---|
|                          |       |                                                             |                                                              | n (%)     | N |
|                          |       |                                                             | Rak błony śluzowej macicy                                    | 1 (100,0) | 1 |
|                          |       |                                                             | Rak dróg żółciowych                                          | 1 (100,0) | 1 |
|                          |       |                                                             | Nowotwór układu pokarmowego<br>(inny niż rak jelita grubego) | 1 (100,0) | 1 |
|                          |       |                                                             | Neuroblastoma                                                | 0 (0,0)   | 1 |
|                          |       |                                                             | Guz nadnerczy                                                | 0 (0,0)   | 1 |
|                          |       |                                                             | Rak prącia                                                   | 0 (0,0)   | 1 |
|                          |       |                                                             | Rak prostaty                                                 | 0 (0,0)   | 1 |
|                          |       |                                                             |                                                              |           |   |

| Badanie*<br>(publikacja)                                                   | Ocena | Mediana OBS/ Liczba<br>chorych uwzględnionych<br>w analizie | Podgrupa         | ENT                                                          |           |    |
|----------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|-----------|----|
|                                                                            |       |                                                             |                  | n (%)                                                        | N         |    |
|                                                                            |       |                                                             |                  |                                                              |           |    |
| Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) – data odcięcia danych 31.08.2020 r. |       |                                                             |                  |                                                              |           |    |
| Demetri 2022                                                               | BICR  | 25,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.08.2020 r./N=121         | Rodzaj nowotworu | Mięsaki (ogółem)                                             | 15 (57,7) | 26 |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Rak ślinianek (MASC)                                         | 20 (83,3) | 24 |
|                                                                            |       |                                                             |                  | NDRP (ogółem)                                                | 14 (63,6) | 22 |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Rak tarczycy (ogółem)                                        | 7 (53,8)  | 13 |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Rak jelita grubego                                           | 2 (20,0)  | 10 |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Rak piersi (ogółem)                                          | 5 (71,4)  | 7  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Guzy neuroendokryne                                          | 2 (40,0)  | 5  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Rak trzustki                                                 | 3 (75,0)  | 4  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | CUP                                                          | 1 (33,3)  | 3  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Guzy ginekologiczne                                          | 1 (50,0)  | 2  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Nowotwory głowy i szyi                                       | 2 (100,0) | 2  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Rak dróg żółciowych                                          | 1 (100,0) | 1  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Nowotwór układu pokarmowego<br>(inny niż rak jelita grubego) | 1 (100,0) | 1  |
|                                                                            |       |                                                             |                  | Neuroblastoma                                                | 0 (0,0)   | 1  |

| Badanie*<br>(publikacja)                                                              | Ocena | Mediana OBS/ Liczba<br>chorych uwzględnionych<br>w analizie | Podgrupa         | ENT                                                          |           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|-----------|----|
|                                                                                       |       |                                                             |                  | n (%)                                                        | N         |    |
| Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) – data odcięcia danych 31.05. lub 31.10.2018 r. |       |                                                             |                  |                                                              |           |    |
| <i>Demetri<br/>2022_suppl</i>                                                         | BICR  | 14,2 mies.<br>Data odcięcia:<br>31.10.2018 r./ <b>N=74</b>  | Rodzaj nowotworu | Mięsaki (ogółem)^                                            | 9 (56,3)  | 16 |
|                                                                                       |       |                                                             |                  | NDRP (ogółem)^                                               | 9 (69,2)  | 13 |
|                                                                                       |       |                                                             |                  | Rak ślinianek (MASC)                                         | 12 (92,3) | 13 |
|                                                                                       |       |                                                             |                  | Rak piersi (ogółem)                                          | 5 (83,3)  | 6  |
|                                                                                       |       |                                                             |                  | Rak tarczycy (ogółem)^                                       | 3 (42,9)  | 7  |
|                                                                                       |       |                                                             |                  | Rak jelita grubego                                           | 2 (28,6)  | 7  |
|                                                                                       |       |                                                             |                  | Guzy neuroendokrynne                                         | 2 (50,0)  | 4  |
|                                                                                       |       |                                                             |                  | Rak trzustki                                                 | 2 (66,7)  | 3  |
|                                                                                       |       |                                                             |                  | Guzy ginekologiczne                                          | 1 (50,0)  | 2  |
|                                                                                       |       |                                                             |                  | Rak dróg żółciowych                                          | 1 (100,0) | 1  |
|                                                                                       |       |                                                             |                  | Nowotwór układu pokarmowego<br>(inny niż rak jelita grubego) | 1 (100,0) | 1  |
|                                                                                       |       |                                                             |                  | Neuroblastoma                                                | 0 (0,0)   | 1  |

| Badanie*<br>(publikacja) | Ocena | Mediana OBS/ Liczba<br>chorych uwzględnionych<br>w analizie | Podgrupa | ENT   |   |
|--------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|----------|-------|---|
|                          |       |                                                             |          | n (%) | N |
|                          |       |                                                             |          |       |   |
|                          |       |                                                             |          |       |   |
|                          |       |                                                             |          |       |   |

| Badanie*<br>(publikacja) | Ocena | Mediana OBS/ Liczba<br>chorych uwzględnionych<br>w analizie | Podgrupa | ENT   |   |
|--------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|----------|-------|---|
|                          |       |                                                             |          | n (%) | N |
|                          |       |                                                             |          |       |   |

^w NDRP ORR wyniósł odpowiednio dla gruczolakoraka 88,9% (8/9), raka płaskonabłonkowego 0,0% (0/2) i nieokreślonego NDRP 50,0% (1/2); w mięsakach ORR wyniósł odpowiednio 0,0% dla naczyńmięsa (0/1), chrząstki mięsa (0/1), mięsa z foliularnych komórek dendrytycznych (0/1) i złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych (MPNST) (0/1), odpowiednio 100,0% dla gruczolakomięsa szyjki macicy (1/1), mięsa zrębu endometrium (1/1) i GIST (2/2) oraz 50,0% dla mięsa prążkowanokomórkowego wrzecionowatego (2/4) i 75,0% dla innych mięsaków (3/4); w raku tarczycy ORR wyniósł odpowiednio dla brodawkowatego raka tarczycy 25,0% (1/4) i w innych rodzajach rakach tarczycy 66,7% (2/3)

&Europa: Austria, Belgia, Niemcy, Hiszpania, Francja, Wielka Brytania, Włochy, Polska, Holandia; inne regiony: Hong Kong, Japonia, Korea, Singapur, Tajwan

### 10.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa entrektytibu w podgrupie chorych na NDRP

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS z dnia 7 czerwca 2023 r., na prośbę Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego. W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych dodatkowych badań. Od Wnioskodawcy otrzymano natomiast dodatkowe dane w postaci abstraktu konferencyjnego *Cho 2023*, które uwzględniono w raporcie jedynie jako uzupełnienie wyników dla entrektytibu. Wyniki przedstawione w *Cho 2023* są spójne z wynikami przedstawionymi dla populacji całkowitej.

W abstrakcie konferencyjnym *Cho 2023* przedstawiono wyniki z analizy zbiorczej badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1* i *STARTRK-2* dla podgrupy chorych z miejscowo zaawansowanym / przerzutowym NDRP z fuzją genu *NTRK*. Dane przedstawiono dla punktu odcięcia CCOD:02.08.2021 r.

Do analizy włączono 31 chorych na NDRP, w tym 17 z fuzją genu: *NTRK1*, 4 z fuzją *NTRK2* i 10 z fuzją *NTRK3*. Obecność przerzutów do OUN wg oceny badacza na początku badania odnotowano u 15 (48,4%) chorych.

Wyniki uzyskane w podgrupie chorych na NDRP są zbieżne z wynikami dla populacji ogólnej, przedstawionymi w głównej części dokumentu. Kluczowe wyniki dla populacji z NDRP ogółem podsumowano poniżej:

- mediana okresu obserwacji: 21,8 mies. (95% CI: 19,5; 30,2);
- częstość występowania ORR wynosiła: 64,5%;
- mediana TTR wynosiła 1,0 mies.;
- mediana DOR wyniosła 27,1 mies.;
- mediana PFS wyniosła 20,8 mies.;
- mediana OS nie została osiągnięta;
- 12-miesięczny OS: 85,9% (95% CI: 73,1; 98,7).

Dodatkowo przedstawiono dane z uwzględnieniem podziału na chorych z obecnością przerzutów do OUN oraz chorych bez przerzutów do OUN w ocenie badacza. Wyniki potwierdzają wysoką skuteczność ENT w przypadku obecności przerzutów do OUN.

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 41.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie**

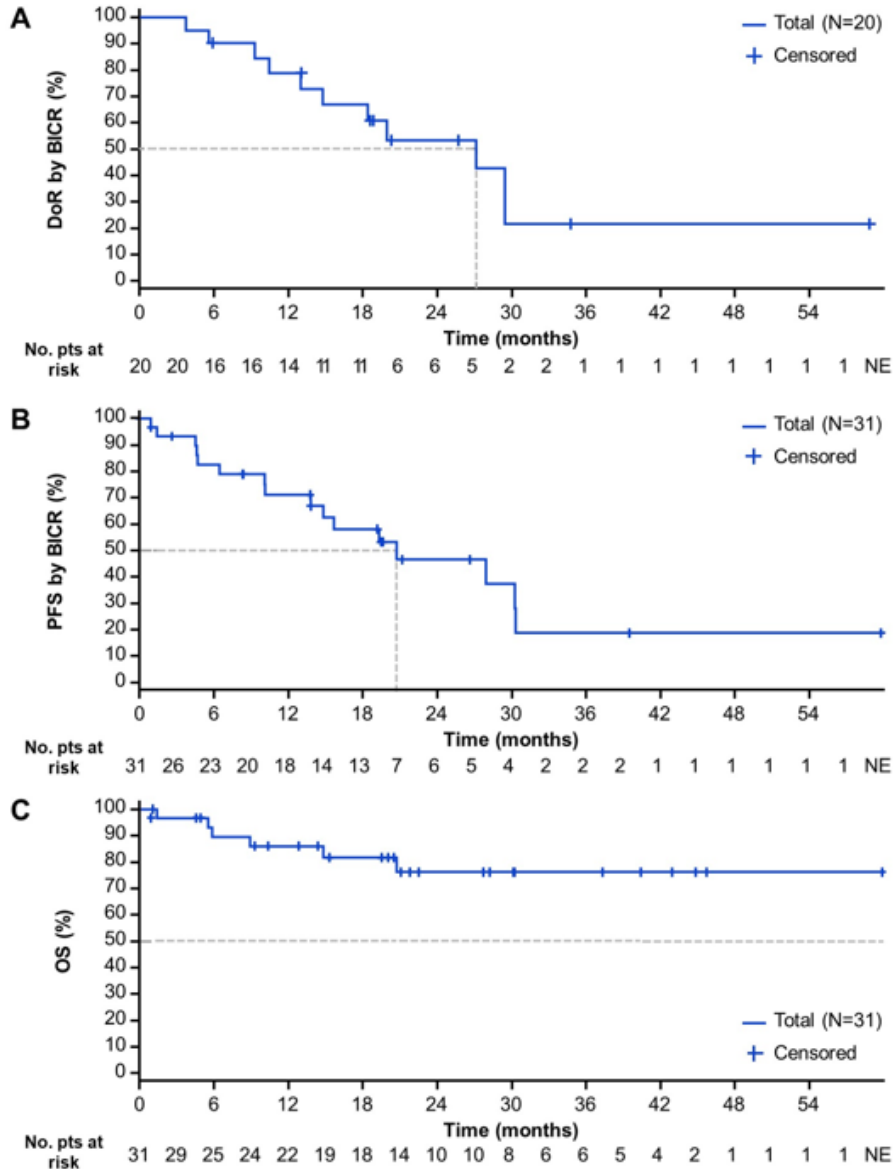
| Badanie (publikacja)                         | Ocena    | Mediana OBS/<br>Liczba chorych<br>uwzględnionych<br>w analizie | Podgrupa                                                         | ENT        |                                               |                                                                                                 |      |          |
|----------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------|
|                                              |          |                                                                |                                                                  | n (%)      | N                                             |                                                                                                 |      |          |
| <b>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR)</b> |          |                                                                |                                                                  |            |                                               |                                                                                                 |      |          |
| <i>Cho 2023</i>                              | BIRC     | 21,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r.                  | Populacja ogółem                                                 | ORR        | 20 (64,5)                                     | 31                                                                                              |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | CR         | 5 (16,1)                                      |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | PR         | 15 (48,4)                                     |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | SD         | 4 (12,9)                                      |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | PD         | 1 (3,2)                                       |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | Nie-CR/PD  | 3 (9,7)                                       |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | Brak oceny | 3 (9,7)                                       |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                | Przerzuty do OUN na<br>początku badania<br>(wg badacza)          | ORR        | 9 (60,0)                                      | 15                                                                                              |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | CR         | 1 (6,7)                                       |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | PR         | 8 (53,3)                                      |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | SD         | 3 (20,0)                                      |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | PD         | 1 (6,7)                                       |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | Nie-CR/PD  | 0 (0,0)                                       |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                | Brak przerzutów do<br>OUN na początku<br>badania<br>(wg badacza) | ORR        | 11 (68,8)                                     | 16                                                                                              |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | CR         | 4 (25,0)                                      |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | PR         | 7 (43,8)                                      |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | SD         | 1 (6,3)                                       |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | PD         | 0 (0,0)                                       |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                |                                                                  | Nie-CR/PD  | 3 (18,8)                                      |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                | <b>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej</b>        |            |                                               |                                                                                                 |      |          |
|                                              |          |                                                                | <i>Cho 2023</i>                                                  | BIRC       | 21,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r. | Przerzuty do OUN na<br>początku badania –<br>zmiany mierzalne,<br>ocena przerzutów<br>(wg BICR) | OIRR | 6 (60,0) |
| ICR                                          | 4 (40,0) |                                                                |                                                                  |            |                                               |                                                                                                 |      |          |
| IPR                                          | 2 (20,0) |                                                                |                                                                  |            |                                               |                                                                                                 |      |          |



**Tabela 42.**  
**Zdarzenia *time-to event***

| Badanie (publikacja)                                                 | Ocena | Mediana OBS/<br>Liczba chorych uwzględnionych w analizie | Podgrupa                                                                            | ENT                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----|
|                                                                      |       |                                                          |                                                                                     | Mediana (95% CI) [mies.] | N  |
| <b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</b>                     |       |                                                          |                                                                                     |                          |    |
| Cho 2023                                                             | BIRC  | 21,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r.            | Populacja ogółem                                                                    | 27,1 (14,8; 29,4)        | 31 |
|                                                                      |       |                                                          | Przerzuty do OUN na początku badania (wg badacza)                                   | 29,4 (5,6; 29,4)         | 15 |
|                                                                      |       |                                                          | Brak przerzutów do OUN na początku badania (wg badacza)                             | 19,9 (10,4; n/o)         | 16 |
| <b>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</b>                            |       |                                                          |                                                                                     |                          |    |
| Cho 2023                                                             | BIRC  | 21,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r.            | Populacja ogółem                                                                    | 20,8 (13,8; 30,4)        | 31 |
|                                                                      |       |                                                          | Przerzuty do OUN na początku badania (wg badacza)                                   | 30,3 (4,7; 30,4)         | 15 |
|                                                                      |       |                                                          | Brak przerzutów do OUN na początku badania (wg badacza)                             | 20,8 (14,9; n/o)         | 16 |
| <b>Przeżycie całkowite (OS)</b>                                      |       |                                                          |                                                                                     |                          |    |
| Cho 2023                                                             | BIRC  | 21,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r.            | Populacja ogółem                                                                    | Nie osiągnięto (n/o)     | 31 |
| <b>Czas do odpowiedzi (TTR)</b>                                      |       |                                                          |                                                                                     |                          |    |
| Cho 2023                                                             | BIRC  | 21,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r.            | Populacja ogółem                                                                    | 1,0 (0,9; 1,0)           | 31 |
| <b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie wewnątrzczaszkowej (DOIR)</b> |       |                                                          |                                                                                     |                          |    |
| Cho 2023                                                             | BIRC  | 21,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r.            | Przerzuty do OUN na początku badania – zmiany mierzalne, ocena przerzutów (wg BICR) | n/o (8,0; n/o)           | 10 |
| <b>Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (IPFS)</b>        |       |                                                          |                                                                                     |                          |    |
| Cho 2023                                                             | BIRC  | 21,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r.            | Przerzuty do OUN na początku badania – zmiany mierzalne, ocena przerzutów wg BICR   | 8,9 (5,6; n/o)           | 10 |

**Rysunek 10.**  
**Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR (A), PFS (B) oraz OS (C)**



Źródło: Cho 2023

Profil bezpieczeństwa w podgrupie chorych z NDRP (N=35) był zasadniczo spójny z wynikami dla populacji ogółem. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 14,4 mies. (zakres: 0,0; 59,9). ENT wykazywał akceptowalny profil bezpieczeństwa. TRAE wystąpiły u 97,1% chorych – większość była stopnia 1.-2. i nie była ciężka. Nie raportowano TRAE stopnia 4. lub 5.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 43.**  
**Profil bezpieczeństwa w populacji chorych na NDRP**

| Badanie (publikacja)                                     | Mediana OBS/ Liczba chorych uwzględnionych w analizie | Podgrupa                                        | ENT        |    |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------|----|
|                                                          |                                                       |                                                 | n (%)      | N  |
| <b>Profil bezpieczeństwa w populacji chorych na NDRP</b> |                                                       |                                                 |            |    |
| <i>Cho 2023</i>                                          | 21,8 mies.<br>Data odcięcia:<br>02.08.2021 r.         | TRAE ogółem                                     | 34 (97,1)  | 35 |
|                                                          |                                                       | TRAE prowadzące do redukcji dawki               | 11 (31,4)* |    |
|                                                          |                                                       | TRAE prowadzące do przerwy w dawkowaniu         | 10 (28,6)* |    |
|                                                          |                                                       | TRAE prowadzące do przerwy przerywania leczenia | 2 (5,7)*   |    |
|                                                          |                                                       | TRAE stopnia 4. lub 5.                          | 0 (0,0)    |    |
|                                                          |                                                       | Zaburzenia odczuwania smaku                     | 18 (51,4)* |    |
|                                                          |                                                       | Biegunka                                        | 12 (34,3)* |    |
|                                                          |                                                       | Zmęczenie                                       | 12 (34,3)* |    |

\*n obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji

## 10.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 44.

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

| Nr | Zapytanie                                                                                                                 | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw, tn] |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|
| #1 | entrectinib OR Rozlytrek OR "NMS-E628" OR "NMS E 628" OR "NMS E628" OR "NMSE628" OR "RXDX-101" OR "RXDX 101" OR "RXDX101" | 323                                | 31 <sup>^</sup>                                | 744                                    |
| #2 | [#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)                                                                 | n/d                                | n/d                                            | 429                                    |

<sup>^</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (30), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 1, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0  
Data wyszukiwania: 01.02.2023 r.

Tabela 45.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja

| Nr | Zapytanie                                                                                                                 | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw, tn] |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|
| #1 | entrectinib OR Rozlytrek OR "NMS-E628" OR "NMS E 628" OR "NMS E628" OR "NMSE628" OR "RXDX-101" OR "RXDX 101" OR "RXDX101" | 346                                | 33 <sup>^</sup>                                | 789                                    |
| #2 | [#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)                                                                 | n/d                                | n/d                                            | 453                                    |
| #3 | Medline: From 2023/2/1 to 3000/12/12<br>Cochrane: from Feb 2023 to present<br>Embase: #2 AND [01-02-2023]/sd              | 26                                 | 2                                              | 34                                     |

<sup>^</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (32), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 1, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0  
Data wyszukiwania: 16.06.2023 r.

Przegląd systematyczny dla opisów pojedynczych lub serii przypadków – abstrakty odnalezione w zapytaniu #1 dla baz Medline i Cochrane oraz #2 dla bazy Embase, Aktualizacja pierwotnego przeglądu systematycznego - abstrakty odnalezione w zapytaniu #3

## 10.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 46.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

| Baza                                                                                                                                                                                                                       | Strategia                  | Wynik |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------|
| <b>EMA</b><br>(European Medicines Agency)<br><a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>                                                                                                               | Entrectinib                | 64    |
|                                                                                                                                                                                                                            | Rozlytrek                  | 43    |
| <b>ADRReports</b><br>(Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków)<br><a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>                                         | (Rozlytrek OR Entrectinib) | 1     |
| <b>WHO UMC</b><br>(centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków)<br><a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> | (Rozlytrek OR Entrectinib) | 1     |
| <b>FDA</b><br>(Food and Drug Administration)<br><a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>                                                                                                | Rozlytrek                  | 29    |
|                                                                                                                                                                                                                            | Entrectinib                | 47    |
| EU Clinical Trials Register<br><a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>                                                                                                            | Rozlytrek OR Entrectinib   | 19    |
| <b>The U.S. National Institutes of Health</b><br><a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>                                                                                                     | Rozlytrek                  | 10    |
|                                                                                                                                                                                                                            | Entrectinib                | 34    |
| <b>URPLWMPB*</b><br>(Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)<br><a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>                                                 | Rozlytrek                  | 0     |
|                                                                                                                                                                                                                            | Entrektynib                | 0     |

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
 Data wyszukiwania: 01.02.2023 r.

## 10.6. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Tabela 47.  
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

| Badanie  | Kryteria Cook /<br>Klasyfikacja<br>AOTMIT / skala<br>AMSTAR 2              | Przeszukane bazy<br>(data ich przeszukania)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Cel przeglądu                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chu 2020 | Cook: 5/5<br>Klasyfikacja<br>AOTMIT: IB<br>Skala AMSTAR<br>2: Bardzo niska | <p>Ocena kliniczna, ekonomiczna, przegląd systematyczny HSUV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baza Embase (od 1974 do 24.10.2018);</li> <li>• Baza Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print [In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)] (od 1946 do 23.10.2018);</li> <li>• Baza EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews (od 2005 do 24.10.2018);</li> <li>• Baza EBM Reviews - ACP Journal Club (od 1991 do październik 2018);</li> <li>• Baza EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects (I kwartał 2016);</li> <li>• Baza EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers (wrzesień 2018);</li> <li>• Baza EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (wrzesień 2018);</li> <li>• Baza EBM Reviews - Cochrane Methodology Register (III kwartał 2012);</li> <li>• Baza EBM Reviews - Health Technology Assessment (IV kwartał 2016);</li> </ul> | Przegląd systematyczny i metaanaliza została przeprowadzona w celu porównania wykonalności badań klinicznych, oceny jakości życia chorych oraz dowodów ekonomicznych dotyczących stosowania inhibitorów neurotroficznego kinazy tyrozynowej u chorych z guzami litymi i obecnością fuzji genów <i>NTRK</i> . | <p>Analiza zbiorcza wykazała, że zarówno entrektytib jak i larotrektytib stosowane w leczeniu chorych z guzami litymi wykazującymi obecność fuzji genów neurotroficznego kinazy tyrozynowej stanowią skuteczne terapie o niskiej toksyczności. Dane dla repotrektytibu były ograniczone i ogólnie dotyczyły pojedynczych chorych.</p> <p>W przypadku entrektytibu większość zdarzeń niepożądanych była odwracalna i miała stopień nasilenia 1 lub 2, z czego najczęściej występującymi były zaburzenia smaku, zmęczenie, zaparcia, biegunka, zawroty głowy i obrzęk obwodowy. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. były przyrost masy ciała, anemia i zmęczenie.</p> <p>Korzyści kliniczne terapii celowanych molekularnie oceniano na podstawie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Na podstawie danych stwierdzono, że korzyści są wymierne, a leki te mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu chorych z takimi typami nowotworów, które tradycyjnie były uważane jako źle rokujące, w związku z czym dalszy rozwój medycyny personalizowanej należy uznać za priorytet w badaniach nad rakiem.</p> <p>W przeglądzie Chu 2020 podkreślono, że ilość danych dotycząca leków ukierunkowanych na <i>NTRK</i> była ograniczona, a skuteczność kliniczna została</p> |

| Badanie | Kryteria Cook /<br>Klasyfikacja<br>AOTMIT / skala<br>AMSTAR 2 | Przeszukane bazy<br>(data ich przeszukania)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Cel przeglądu | Wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baza EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database (I kwartał 2016);</li> <li>• Baza EconLit (od 1886 do 18 października 2018).</li> </ul> <p>Wszystkie bazy przeszukano w dniu 25.10.2018 r.</p> <p>Przegląd systematyczny kosztów / zużycia zasobów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baza Embase (od 1974 do 24.01.2019);</li> <li>• Baza Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print [In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)] (od 1946 do 24.01.2019);</li> <li>• Baza EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trial (grudzień 2018);</li> <li>• Baza Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews (od 2005 do 23 styczeń 2019);</li> <li>• Baza EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects (I kwartał 2016);</li> <li>• Baza EBM Reviews - Health Technology Assessment (IV kwartał 2016);</li> <li>• Baza EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database (I kwartał 2016);</li> <li>• Baza EconLit (od 1886 do 17 styczeń 2019);</li> </ul> <p>Wszystkie bazy przeszukano w dniu 25.01.2019 r.</p> |               | <p>oceniona na podstawie publikowanych danych jedynie dla entrektynibu, larotrektynibu i repotrektynibu.</p> <p>Nie zidentyfikowano danych przedstawiających ocenę ekonomiczną, ocenę jakości życia czy ocenę użyteczności kosztowej.</p> <p>Integracja leków ukierunkowanych molekularnie z rutynową praktyką kliniczną oraz ich odpowiednie pozycjonowanie w schematach leczenia nowotworów jest wciąż utrudnione i wymaga dostarczenia kolejnych dowodów z badań klinicznych. Włączenie terapii personalizowanych do rutynowej praktyki klinicznej umożliwiłoby wdrożenie leczenia opartego na genetycznym składzie guza, a nie jego lokalizacji.</p> <p>Przeprowadzenie metaanalizy porównującej działanie entrektynibu i larotrektynibu nie byłoby możliwe, ze względu na niewielki rozmiar i niejednorodność populacji. Ponadto, synteza wyników badań jednoramiennych dotyczących leków ukierunkowanych na <i>NTRK</i>, takich jak larotrektynib czy entrektynib w porównaniu z aktualnie stosowanymi schematami postępowania, stanowi wyzwanie.</p> |

## 10.7. Ocena jakości przeglądu systematycznego włączonego do analizy (AMSTAR 2)

**Tabela 48.**  
**Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2**

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



| Domena*                          |                                                                                                                                                                                            | Publikacja                     |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                  |                                                                                                                                                                                            | Chu 2020                       |
| 15.                              | <u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u> | Nie przeprowadzono metaanalizy |
| 16.                              | Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?                                                                                           | TAK                            |
| Jakość przeglądu systematycznego |                                                                                                                                                                                            | Bardzo niska                   |

\*domeny krytyczne wg publikacji Shea 2017 zaznaczone podkreśleniem

## 10.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 10.8.1. Badania: *STARTRK-1*, *STARTRK-2*, *ALKA-372-001*

| Badania: <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> , <i>ALKA-372-001</i> (Doebele 2020, Doebele 2020a) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| METODYKA                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                         |
| Badanie                                                                                          | <i>STARTRK-1</i><br>Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <i>STARTRK-2</i><br>Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy II                                                                                                                  | <i>ALKA-372-001</i><br>Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, krajowe, otwarte, fazy I |
| Opis utraty chorych z badania                                                                    | Brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                         |
| Skala NICE                                                                                       | 7/8 (brak sformułowania, że chorzy byli włączani kolejno)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 7/8 (brak sformułowania, że chorzy byli włączani kolejno)                                                                                                                                                                     | 7/8 (brak sformułowania, że chorzy byli włączani kolejno)                                               |
| Klasyfikacja AOTMiT                                                                              | IID                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | IID                                                                                                                                                                                                                           | IID                                                                                                     |
| Sponsor                                                                                          | Ignyta/F Hoffmann-La Roche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                         |
| Liczba ośrodków                                                                                  | W badaniu brało udział 10 ośrodków z 3 krajów (Republika Korei - 1, Hiszpania - 1, Stany Zjednoczone - 8).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | W badaniu brało udział powyżej 150 ośrodków z 15 krajów (Australia, Belgia, Francja, Niemcy, Hong Kong, Włochy, Japonia, Republika Korei, Holandia, Polska, Singapur, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone). | W badaniu brały udział 2 ośrodki z Włoch.                                                               |
| Okres obserwacji                                                                                 | <p>W raporcie przedstawiono wyniki zintegrowanej analizy ww. badań gromadzonych do 31.05.2018 r. (analiza skuteczności N=54, analiza bezpieczeństwa N=68), dla której mediana czasu obserwacji wyniosła 12,9 mies. (zakres: 0,6*-24,7).</p> <p>Okres włączania chorych do poszczególnych badań obejmował odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ALKA-372-001</i>: od 26 października 2012 roku do 27 marca 2018 roku;</li> <li>• <i>STARTRK-1</i>: od 7 sierpnia 2014 roku do 10 maja 2018 roku;</li> <li>• <i>STARTRK-2</i>: od 19 listopada 2015, rekrutacja do badania klinicznego nadal trwa.</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                         |

| Badania: <i>STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Doebele 2020, Doebele 2020a)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Analiza statystyczna                                                             | Poziom istotności statystycznej $p=0,05$ . Liczba oraz odsetek odpowiedzi wraz z odpowiadającymi im CI zostały określone przy wykorzystaniu 95% dwustronnego przedziału ufności Cloppera–Pearsona. W analizie przeżycia do oszacowania punktów końcowych z odpowiadającymi im przedziałami ufności (95% CI) zastosowano estymator Kaplana-Meiera.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Podejście do testowanej hipotezy                                                 | n/d                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| POPULACJA (Doebele 2020a)                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Badanie                                                                          | <i>STARTRK-1</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <i>STARTRK-2</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <i>ALKA-372-001</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Kryteria włączenia                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>miejscowo zaawansowane lub przerzutowe guzy lite potwierdzone histologicznie lub cytologicznie, ze zmianami w genie <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i>, <i>NTRK3</i>, <i>ROS1</i> lub ALK;</li> <li>obecność zmian mierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;</li> <li>dozwolona jest wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, w tym kryzotynib, cerytynib oraz leki badane;</li> <li>dozwolona jest wcześniejsza radioterapia;</li> <li>dozwolone jest włączenie chorych z kontrolowanymi, bezobjawowymi, przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>ustąpienia wszystkich efektów toksycznych uprzednio stosowanej terapii (z wykluczeniem łysienia) o stopniu nasilenia <math>\leq 1</math> wg kryterium NCI CTCAE;</li> <li>stan sprawności wg skali ECOG <math>\leq 2</math>;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>miejscowo zaawansowane lub przerzutowe guzy lite potwierdzone histologicznie lub cytologicznie, ze zmianami w genie <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i>, <i>NTRK3</i>, <i>ROS1</i> lub ALK. Chorzy, u których rozpoznano chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, u których występuje rearanżacja genu stanowiącego kryterium włączenia do analizy, mogą kwalifikować się do badania pod warunkiem spełnienia wszystkich innych kryteriów włączenia / wyłączenia;</li> <li>w przypadku chorych włączonych do badania, u których rozpoznanie wykonano za pomocą lokalnych badań molekularnych wymagane jest zgłoszenie archiwalnej lub świeżej tkanki nowotworowej (z wyjątkiem, gdy jest to przeciwwskazane medycznie) do niezależnego centralnego badania molekularnego w laboratorium Ignyta CLIA;</li> <li>mierzalna lub możliwa do oceny choroba;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>zaawansowane lub przerzutowe guzy lite potwierdzone histologicznie lub cytologicznie, ze zmianami w genie <i>TRKA</i>, <i>TRKB</i>, <i>TRKC</i>, <i>ROS1</i> lub ALK, u chorych, u których nie jest dostępna alternatywna, skuteczna, standardowa terapia lub jeśli standardowa terapia jest uważana za nieodpowiednią lub chory nie wyraża zgody na jej stosowanie;</li> <li>dostępność tkanki guza do analizy;</li> <li>dozwolona jest wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, z wyjątkiem inhibitorów TRK, <i>ROS1</i> lub ALK (wyłącznie chorzy z NDRP) u chorych z guzami, u których występują zmiany molekularne stanowiące kryterium włączenia do badania. Czas, który upłynął od zakończenia leczenia powinien wynosić;</li> <li>co najmniej 4 tygodnie lub w przypadku braku toksyczności pięć okresów półtrwania leku (w przypadku nitrozomoczników,</li> </ul> |

**Badania: STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Doebele 2020, Doebele 2020a)**

|  |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>dozwolone jest włączenie chorych z bezobjawowymi lub wcześniej leczonymi i kontrolowanymi przerzutami do OUN, w tym przerzutami w oponach mózgowo-rdzeniowych;</li> <li>dozwolona jest wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (z wykluczeniem inhibitorów TRK, ROS1 lub ALK). Wcześniejsze leczenie kryzotynibem jest dozwolone u chorych z NDRP z rearanżacją ALK lub ROS1, u których wystąpiła jedynie progresja choroby w obrębie OUN. Inne inhibitory ALK są zabronione;</li> <li>w przypadku chorych, którzy uprzednio stosowali chemioterapię lub drobnocząsteczkową terapię celowaną molekularnie od zakończenia leczenia musi upłynąć co najmniej 2 tygodnie lub pięć okresów półtrwania, w zależności od tego, który okres jest krótszy. W przypadku terapii z wykorzystaniem przeciwciał okres ten wynosi co najmniej 4 tygodnie;</li> <li>dozwolona jest wcześniejsza radioterapia, jeśli upłynęło <math>&gt;14</math> dni od zakończenia leczenia;</li> <li>stan sprawności wg skali ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>oczekiwana długość życia <math>\geq 4</math> tygodnie;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>mitomycyny C i doksorubicyny liposomalnej <math>\geq 6</math> tygodni);</li> <li>dozwolone jest włączenie chorych z kontrolowanymi, bezobjawowymi, przerzutami do OUN. Dozwolone jest także leczenie zapobiegające padaczkom, jeśli nie obejmuje leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy. Do badania kwalifikują się chorzy niewymagający stosowania sterydów lub wymagający stosowania sterydów w stałej dawce (<math>\leq 4</math> mg/dzień deksametazonu lub równoważnika deksametazonu) przez <math>\geq 2</math> tygodnie;</li> <li>ustąpienia wszystkich efektów toksycznych uprzednio stosowanej terapii (z wykluczeniem łysienia) o stopniu nasilenia <math>\leq 1</math> wg kryterium NCI CTCAE;</li> <li>dozwolona jest wcześniejsza radioterapia pod warunkiem, że naświetlono <math>\leq 25\%</math> rezerwy szpiku kostnego;</li> <li>stan sprawności w skali ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesięcy.</li> </ul> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Badania: <i>STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Doebele 2020, Doebele 2020a)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiednie funkcje narządów zdefiniowane zgodnie z protokołem (m.in. nerek, wątroby);</li> <li>• zdolność do poknięcia entrektynibu w całości.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Kryteria wyłączenia                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w innym badaniu klinicznym;</li> <li>• wcześniejsze leczenie entrektynibem;</li> <li>• wydłużony odstęp QTc w wywiadzie;</li> <li>• obecność dodatkowych czynników ryzyka TdP (fr. <i>Torsade de pointes</i> – zaburzenie rytmu serca) (np. zespołu długiego QT w rodzinie) w wywiadzie;</li> <li>• rozpoznane aktywne infekcje (bakteryjne, grzybicze, wirusowe, w tym zakażenie HIV);</li> <li>• choroba żołądkowo-jelitowa (np. choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub zespół krótkiego jelita) lub inne zespoły złego wchłaniania, które mogłyby wpływać na wchłanianie badanego leku;</li> <li>• śródmiąższowa choroba płuc, śródmiąższowe zwłóknienie lub zapalenie płuc wywołane inhibitorem kinazy tyrozynowej w wywiadzie;</li> <li>• stopień zaawansowania neuropatii obwodowej <math>\geq 2</math>.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w innym badaniu klinicznym;</li> <li>• wcześniejsze stosowanie zatwierdzonych lub badanych inhibitorów TRK, ROS1 lub ALK (wcześniejsze leczenie kryzotynibem jest dozwolone wyłącznie u chorych na NDRP z rearanżacją genu ALK lub ROS1 z progresją choroby w obrębie OUN, inne inhibitory ALK są zabronione);</li> <li>• wcześniejsze nowotwory w wywiadzie, które mogłyby wpłynąć na ocenę bezpieczeństwa i skuteczności badanej terapii;</li> <li>• niecałkowita rekonwalescencja po operacji;</li> <li>• wydłużony odstęp QTc indukowany niefarmakologicznie w wywiadzie;</li> <li>• obecność dodatkowych czynników ryzyka TdP w wywiadzie;</li> <li>• neuropatia obwodowa o stopniu nasilenia <math>\geq 2</math>;</li> <li>• rozpoznane aktywne infekcje;</li> <li>• aktywna choroba żołądkowo-jelitowa lub inne zespoły złego wchłaniania;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w innym badaniu klinicznym;</li> <li>• drugi, aktywny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka skóry (podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy) i/lub raka szyjki macicy <i>in situ</i> potwierdzonego za pomocą biopsji stożka szyjki macicy i/lub powierzchniowego raka pęcherza moczowego. Chorzy, u których stwierdzono inne nowotwory złośliwe mogą zostać włączeni do badania, jeśli zostali wyleczeni <math>\geq 5</math> lat przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• poważna operacja, inna niż zabieg chirurgiczny wykonany w celach diagnostycznych, w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• zawał mięśnia sercowego, niestabilna angina, pomostowanie naczyń wieńcowych/obwodowych, objawowa zastoinowa niewydolność serca, zdarzenie naczyniowo-mózgowe lub przemijający atak niedokrwienny, zatorowość płucna, zakrzepica</li> </ul> |

Badania: *STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Doebele 2020, Doebele 2020a)*

|  |  |                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznana śródmiąższowa choroba płuc, śródmiąższowe zwłóknienie lub zapalenia płuc wywołanego inhibitorem kinazy tyrozynowej w wywiadzie.</li> </ul> | <p>żył głębokich w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wydłużony odstęp QTc w wywiadzie;</li> <li>obecność dodatkowych czynników ryzyka TdP w wywiadzie;</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>rozpoznane aktywne infekcje (bakteryjne, grzybicze, wirusowe, zakażenie HIV);</li> <li>choroba żołądkowo-jelitowa (np. choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub zespół krótkiego jelita) lub inne zespoły złego wchłaniania, które mogłyby wpływać na wchłanianie badanego leku;</li> <li>udokumentowany wrzód żołądkowo-jelitowy;</li> <li>rozpoznana śródmiąższowa choroba płuc lub śródmiąższowe zwłóknienie płuc;</li> <li>inne poważne ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem chorego w badaniu lub podawaniem badanego leku lub mogą zakłócać interpretację wyników badania.</li> </ul> |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Badania: *STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Doebele 2020, Doebele 2020a)*



Badania: *STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Doebele 2020, Doebele 2020a)*





Badania: *STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Doebele 2020, Doebele 2020a)*



**Badania: STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Doebele 2020, Doebele 2020a)**

**INTERWENCJA (Doebele 2020a)**

| Badanie               | STARTRK-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | STARTRK-2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ALKA-372-001                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interwencja badana    | <p>Entrektytib w postaci kapsułek lub tabletek w dawkach 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg lub 800 mg (schemat eskalacji dawki 3+3).</p> <p>Entrektytib podawano w schemacie dawek przerywanych lub ciągłych. 4-tyg. cykle leczenia. Leczenie kontynuowano do: progresji choroby udokumentowanej radiologicznie, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Entrektytib w postaci kapsułek w dawce 600 mg (3 kapsułki 200 mg na dobę), badanie koszykowe.</p> <p>Entrektytib podawano w schemacie dawek ciągłych. 4-tyg. cykle leczenia. Leczenie kontynuowano do: progresji choroby udokumentowanej radiologicznie, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> | <p>Powinno być: Entrektytib w postaci kapsułek lub tabletek w dawce 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg, 1200 mg lub 1600 mg (w schemacie eskalacji dawki 3+3).</p> <p>Entrektytib podawano w schemacie dawek przerywanych lub ciągłych. 4-tyg. cykle leczenia. Leczenie kontynuowano do: progresji choroby udokumentowanej radiologicznie, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> |
| Leczenie wspomagające | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyczne stosowanie G-CSF lub rozpoczęcie stosowania erytropoetyny w 1. cyklu leczenia jest zabronione, stosowanie można rozpocząć od cyklu <math>\geq 2</math> zgodnie z wytycznymi ASCO, u chorych z ciężką neutropenią lub niedokrwistością. Chorzy leczeni erytropoetyną przez okres <math>\geq 4</math> tygodni przed pierwszym cyklem, mogą kontynuować dotychczasowe leczenie. Chorzy z gorączką neutropeniczną lub infekcją powinni być niezwłocznie hospitalizowani w celu dożylniej terapii antybiotykowej i mogą otrzymywać G-CSF, jeśli jest to wskazane.</li> <li>• W przypadku stosowania przez chorego leków zobojętniających kwas żołądkowych należy przerwać leczenie inhibitorami receptora H2, inhibitorami pompy protonowej i/lub lekami zobojętniającymi, ponieważ entrektytib może być wrażliwy na pH. Przy wznowieniu leczenia należy podawać wyłącznie inhibitory receptora H2 lub leki zobojętniające sok żołądkowy, które mają krótszy czas półtrwania. Leki te należy przyjmować co najmniej 3-4 godziny przed lub po podaniu entrektytibu aby zminimalizować potencjalny wpływ na jego wchłanianie.</li> <li>• Paliatywna radioterapia w określonych miejscach jest dozwolona, jeśli lekarz prowadzący uzna to za konieczne. Napromieniany obszar powinien być jak najmniejszy i nie przekraczać 25% rezerwy szpiku kostnego. Zaleca się unikanie radioterapii przez co najmniej 5 dni po przyjęciu ostatniej dawki entrektytibu. Należy wstrzymać podawanie entrektytibu w okresie napromieniania i przez 2 tygodnie po jego zakończeniu. Jeżeli toksyczność</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

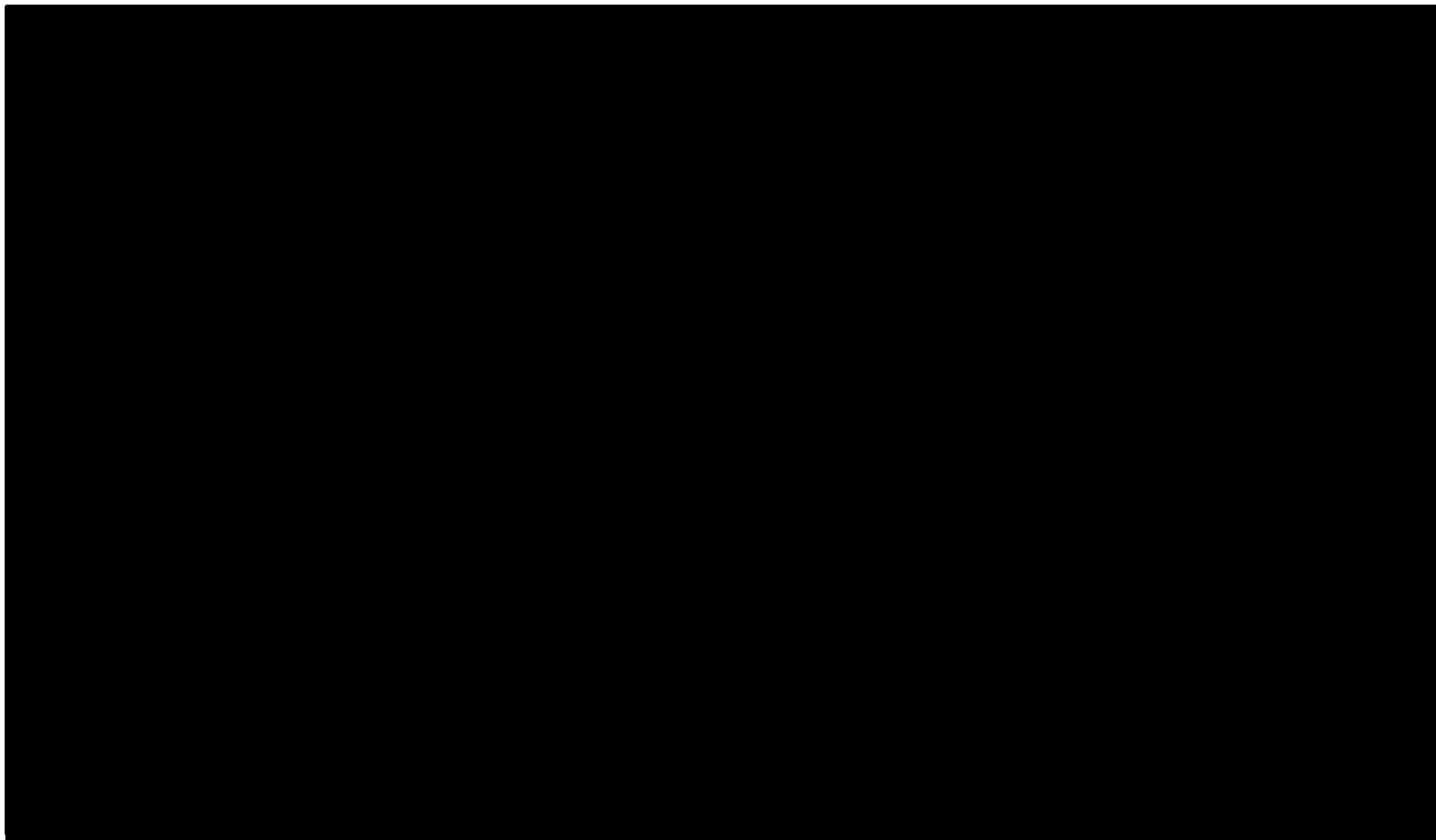
**Badania: STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Doebele 2020, Doebele 2020a)**

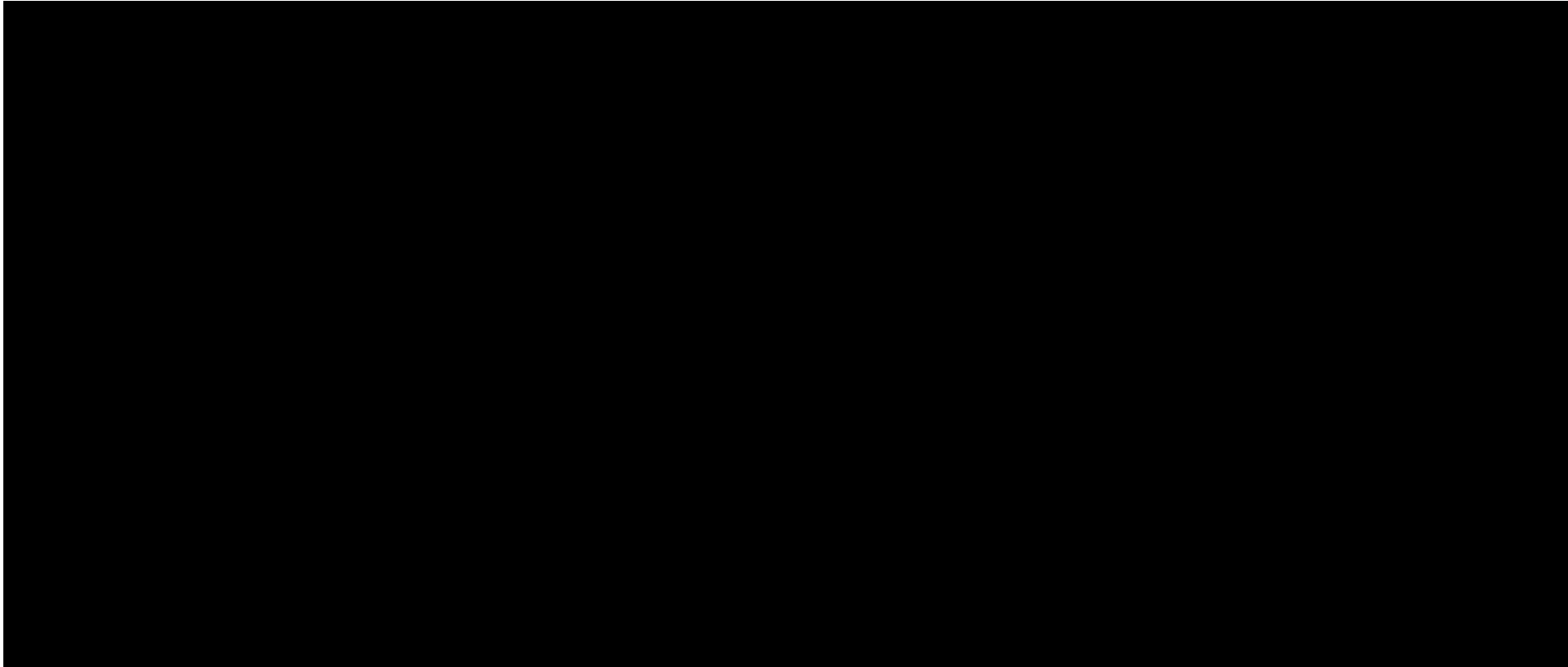
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>związana z napromienianiem (inna niż kserostomia) nie powróci do poziomu sprzed napromieniania po 2 tygodniach odpoczynku, chory powinien zostać usunięty z badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dozwolone jest stosowanie leków przeciwbiegunkowych (np. loperamidu).</li> <li>• Dozwolone jest stosowanie przez chorego terapii podnoszących samopoczucie według uznania badacza.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="759 448 1184 1362"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku nudności i wymiotów można stosować standardowe leki przeciwwymiotne, takie jak prochlorperazyna lub ondansetron. W razie potrzeby dozwolone są profilaktyczne leki przeciwwymiotne.</li> <li>• Dozwolone jest stosowanie leków przeciwbiegunkowych zgodnie z wytycznymi placówki. Jeżeli nie ma takich wytycznych to należy: dla biegunki 1. stopnia – loperamid jeśli konieczne lub pozostawienie bez interwencji; biegunka 2. stopnia – 4 mg loperamidu, następnie 2 mg co 2-4 godziny do ustania objawów przez 12 godzin; biegunka <math>\geq 4</math> stopnia (pomimo stosowania loperamidu) leczenie powinno być wstrzymane do momentu powrotu do biegunki stopnia <math>\leq 1</math>.</li> <li>• W przypadku potwierdzenia zapalenia płuc należy rozpocząć leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.</li> </ul> </td> <td data-bbox="1184 448 1615 1362"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dozwolone jest przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych, które nie indukują enzymów.</li> <li>• Dozwolone jest stosowanie leków przeciwbiegunkowych zgodnie z wytycznymi placówki. Jeżeli nie ma takich wytycznych to należy: dla biegunki 1. stopnia – loperamid jeśli konieczne lub pozostawienie bez interwencji; biegunka 2. stopnia – 4 mg loperamidu, następnie 2 mg co 2-4 godziny do ustania objawów przez 12 godzin; biegunka <math>\geq 4</math> stopnia (pomimo stosowania loperamidu) leczenie powinno być wstrzymane do momentu powrotu do biegunki stopnia <math>\leq 1</math>.</li> <li>• W przypadku potwierdzenia zapalenia płuc należy rozpocząć leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.</li> <li>• Dozwolone jest stosowanie leków takich jak bisfosfoniany i denosumab przyjmowanych w leczeniu przerzutów do kości lub do leczenia osteoporozy / osteopenii (jednak, jeśli leczenie wymaga modyfikacji dawki względem dawki stosowanej przed rozpoczęciem badania,</li> </ul> </td> <td data-bbox="1615 448 2047 1362"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dozwolone jest przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych, które nie indukują enzymów.</li> <li>• Dozwolone jest stosowanie czynników wzrostu w przypadku chorych z zakażeniem krwi (bakteriemią) lub inwazyjnym zakażeniem grzybiczym.</li> </ul> </td> </tr> </table> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku nudności i wymiotów można stosować standardowe leki przeciwwymiotne, takie jak prochlorperazyna lub ondansetron. W razie potrzeby dozwolone są profilaktyczne leki przeciwwymiotne.</li> <li>• Dozwolone jest stosowanie leków przeciwbiegunkowych zgodnie z wytycznymi placówki. Jeżeli nie ma takich wytycznych to należy: dla biegunki 1. stopnia – loperamid jeśli konieczne lub pozostawienie bez interwencji; biegunka 2. stopnia – 4 mg loperamidu, następnie 2 mg co 2-4 godziny do ustania objawów przez 12 godzin; biegunka <math>\geq 4</math> stopnia (pomimo stosowania loperamidu) leczenie powinno być wstrzymane do momentu powrotu do biegunki stopnia <math>\leq 1</math>.</li> <li>• W przypadku potwierdzenia zapalenia płuc należy rozpocząć leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dozwolone jest przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych, które nie indukują enzymów.</li> <li>• Dozwolone jest stosowanie leków przeciwbiegunkowych zgodnie z wytycznymi placówki. Jeżeli nie ma takich wytycznych to należy: dla biegunki 1. stopnia – loperamid jeśli konieczne lub pozostawienie bez interwencji; biegunka 2. stopnia – 4 mg loperamidu, następnie 2 mg co 2-4 godziny do ustania objawów przez 12 godzin; biegunka <math>\geq 4</math> stopnia (pomimo stosowania loperamidu) leczenie powinno być wstrzymane do momentu powrotu do biegunki stopnia <math>\leq 1</math>.</li> <li>• W przypadku potwierdzenia zapalenia płuc należy rozpocząć leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.</li> <li>• Dozwolone jest stosowanie leków takich jak bisfosfoniany i denosumab przyjmowanych w leczeniu przerzutów do kości lub do leczenia osteoporozy / osteopenii (jednak, jeśli leczenie wymaga modyfikacji dawki względem dawki stosowanej przed rozpoczęciem badania,</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dozwolone jest przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych, które nie indukują enzymów.</li> <li>• Dozwolone jest stosowanie czynników wzrostu w przypadku chorych z zakażeniem krwi (bakteriemią) lub inwazyjnym zakażeniem grzybiczym.</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku nudności i wymiotów można stosować standardowe leki przeciwwymiotne, takie jak prochlorperazyna lub ondansetron. W razie potrzeby dozwolone są profilaktyczne leki przeciwwymiotne.</li> <li>• Dozwolone jest stosowanie leków przeciwbiegunkowych zgodnie z wytycznymi placówki. Jeżeli nie ma takich wytycznych to należy: dla biegunki 1. stopnia – loperamid jeśli konieczne lub pozostawienie bez interwencji; biegunka 2. stopnia – 4 mg loperamidu, następnie 2 mg co 2-4 godziny do ustania objawów przez 12 godzin; biegunka <math>\geq 4</math> stopnia (pomimo stosowania loperamidu) leczenie powinno być wstrzymane do momentu powrotu do biegunki stopnia <math>\leq 1</math>.</li> <li>• W przypadku potwierdzenia zapalenia płuc należy rozpocząć leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dozwolone jest przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych, które nie indukują enzymów.</li> <li>• Dozwolone jest stosowanie leków przeciwbiegunkowych zgodnie z wytycznymi placówki. Jeżeli nie ma takich wytycznych to należy: dla biegunki 1. stopnia – loperamid jeśli konieczne lub pozostawienie bez interwencji; biegunka 2. stopnia – 4 mg loperamidu, następnie 2 mg co 2-4 godziny do ustania objawów przez 12 godzin; biegunka <math>\geq 4</math> stopnia (pomimo stosowania loperamidu) leczenie powinno być wstrzymane do momentu powrotu do biegunki stopnia <math>\leq 1</math>.</li> <li>• W przypadku potwierdzenia zapalenia płuc należy rozpocząć leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.</li> <li>• Dozwolone jest stosowanie leków takich jak bisfosfoniany i denosumab przyjmowanych w leczeniu przerzutów do kości lub do leczenia osteoporozy / osteopenii (jednak, jeśli leczenie wymaga modyfikacji dawki względem dawki stosowanej przed rozpoczęciem badania,</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dozwolone jest przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych, które nie indukują enzymów.</li> <li>• Dozwolone jest stosowanie czynników wzrostu w przypadku chorych z zakażeniem krwi (bakteriemią) lub inwazyjnym zakażeniem grzybiczym.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

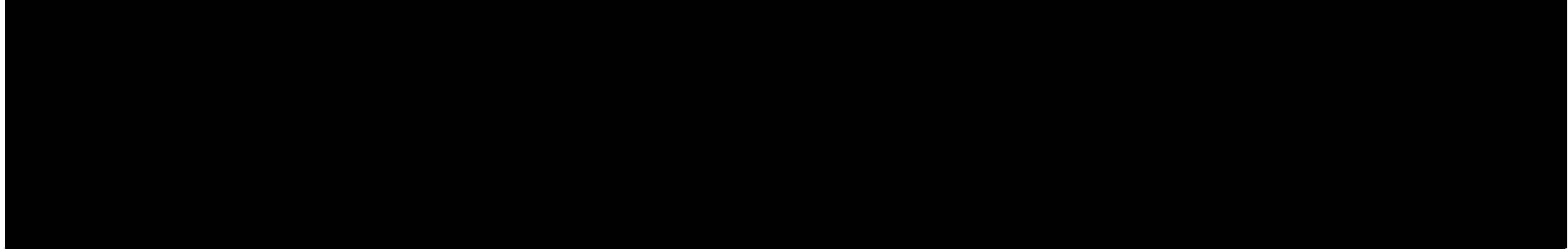
| Badania: <i>STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001 (Doebele 2020, Doebele 2020a)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                             |  |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--|
|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | należy porozumieć się ze sponsorem badania. |  |
| Punkty końcowe uwzględnione w analizie                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                   |                                             |  |
| Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki bezpieczeństwa dla populacji całkowitej (obejmującej chorych z mutacjami <i>NTRK</i>, <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>);</li> <li>• wyniki inne niż dla najdłuższych okresów obserwacji;</li> <li>• wyniki w podgrupie chorych (np. ze względu na wykonanie badania RTG powyżej 2 miesięcy przed włączeniem do badania) oraz wyniki dla podgrup wyodrębnionych z poszczególnych grup/kategorii</li> </ul> |                                             |  |

\* obserwacja cenzurowana











### 10.8.3. Badanie **STARTRK-NG**

| <b>STARTRK-NG [Desai 2022]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>METODYKA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Badanie jednoramienne, eksperymentalne, nierandomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy I/II i II, obejmujące fazę eskalacji dawki i fazę rozszerzoną</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> n/d;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> brak, badanie miało charakter otwarty. Należy podkreślić, że ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona przez centralną niezależną zaślepioną komisję oceniającą (BICR);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, w momencie daty odcięcia danych (17 września 2020 r.) spośród 43 włączonych do badania chorych, łącznie utracono 32 (74,4%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w kohorcie A (faza z eskalacją dawki) spośród 16 chorych utracono 16 (100,0%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w grupie ENT 250 mg/m<sup>2</sup> spośród 3 chorych utracono 3 (100,0%) chorych z powodu progresji choroby;</li> <li>○ w grupie ENT 400 mg/m<sup>2</sup> spośród 3 chorych utracono 3 (100,0%) chorych z powodu progresji choroby;</li> <li>○ w grupie ENT 550 mg/m<sup>2</sup> spośród 7 chorych utracono 7 (100,0%) chorych, w tym 5 (71,4%) z powodu progresji choroby i 2 (28,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;</li> <li>○ w grupie ENT 750 mg/m<sup>2</sup> spośród 3 chorych utracono 3 (100,0%) chorych, w tym 2 (66,7%) z powodu progresji choroby i 1 (33,3%) z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego;</li> </ul> </li> <li>• w kohorcie B spośród 11 chorych utracono 5 (45,5%) chorych, w tym 3 (27,3%) z powodu progresji choroby i 2 (18,2%) z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego;</li> <li>• w kohorcie C spośród 3 chorych utracono 3 (100,0%) chorych z powodu progresji choroby;</li> <li>• w kohorcie D spośród 4 chorych utracono 2 (50,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego;</li> <li>• w kohorcie E spośród 9 chorych utracono 6 (66,7%) chorych, w tym 3 (33,3%) z powodu progresji choroby i po 1 (11,1%) z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz z powodu innego niż wymienione;</li> </ul> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> nie;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IID;</p> <p><b>Sponsor:</b> F. Hoffmann-La Roche Ltd.;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 34 szpitale w 7 krajach (Kanada, Francja, Korea Południowa, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> zgodnie z protokołem analizę śródkresową dla danych dotyczących skuteczności przeprowadzono po włączeniu <math>\geq 10</math> chorych i zakończeniu 6-miesięcznego okresu obserwacji dla każdej kohorty. Mediana okresu obserwacji dla daty odcięcia dla danej 17 września 2020 r. to 26,4 miesiące (95% CI 12,9; 31,3);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> w badaniu wskazano, że parametry farmakokinetyczne oszacowano stosując analizę niekompartmentową i obliczono statystyki podsumowujące;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p> |
| <b>POPULACJA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &lt;22 r.ż. – po poprawce do protokołu nr 8 (z 17 grudnia 2019 r.) rekrutacja została ograniczona do: <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorych w wieku &lt;18 lat; i obejmowała</li> <li>• chorych bez zadowalających opcji leczenia; lub</li> <li>• chorych, u których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą w tym chorych nowo zdiagnozowanych;</li> </ul> </li> <li>• nawracająca lub oporna na leczenie (brak odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu) choroba;</li> <li>• wynik sprawności wg skali Lansky'ego lub Karnofsky'ego <math>\geq 60\%</math>;</li> <li>• oczekiwana długość życia <math>\geq 4</math> tygodnie;</li> <li>• odpowiednia czynność szpiku kostnego, wątroby, nerek, serca i układu nerwowego;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| <b>STARTRK-NG [Desai 2022]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                     |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdolność do połknięcia kapsułek entrektynibu w całości<sup>31</sup>;</li> <li>• ustąpienie działania toksycznego po uprzednio stosowanej terapii, w wystarczającym stopniu, by spełnić kryteria kwalifikacji;</li> <li>• w przypadku wcześniejszego leczenia inhibitorami TRK, ROS1 lub ALK, chorzy kwalifikowali się tylko do fazy 1;</li> <li>• mierzalną (lub możliwą do oceny) chorobę na początku badania według kryteriów oceny RECIST) v1.116, RANO lub chorobę możliwą do oceny według skali Curie;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywne zakażenie;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>• przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy w wywiadzie.</li> </ul> |                                     |                        |
| <b>DANE DEMOGRAFICZNE (publikacja Desai 2022) – data odcięcia danych :17 września 2020 r.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                     |                        |
| Badanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                     | STARTRK-NG             |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                     | 43                     |
| Mężczyźni, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                     | 22 (51,2)              |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                     | 7 (2 mies.; 20 lat)    |
| Wiek, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ≥12 r.ż.                            | 8 (18,6) <sup>32</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <12 r.ż.                            | 35 (81,4)              |
| Rasa, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Biała                               | 37 (86,0)              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Czarna lub afroamerykańska          | 5 (11,6)               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Inna                                | 1 (2,3)                |
| Pochodzenie etniczne, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Hiszpańskie lub latynoskie          | 4 (9,3)                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Inne niż hiszpańskie lub latynoskie | 36 (83,7)              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nie podano                          | 1 (2,3)                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nieznane                            | 2 (4,7)                |
| Ocena w skali Lansky'ego i Karnofsky'ego, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 60                                  | 2 (4,8)/N=42           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 70                                  | 2 (4,8)/N=42           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 80                                  | 10 (23,8)/N=42         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 90                                  | 13 (31,0)/N=42         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 100                                 | 15 (35,7)/N=42         |
| Rodzaj wcześniejszych terapii, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Chemioterapia                       | 33 (76,7)              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Immunoterapia                       | 11 (25,6)              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Terapia celowana                    | 3 (7,0)                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Przeciwciała monoklonalne           | 12 (27,9)              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Radioterapia                        | 24 (55,8)              |
| Typ guza / histologia, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Zewnątrzczaszkowe guzy lite ogółem  | 12 (27,9)              |

<sup>31</sup> jeśli chory nie był w stanie połknąć leku w całości, został włączony do fazy 2, kohorta E, gdzie dozwolone było wymieszanie zawartości preparatu F1 z miękkimi pokarmami

<sup>32</sup> nie podano informacji odnośnie rozkładu wiekowego chorych zależnie od rodzaju fuzji

| <b>STARTRK-NG [Desai 2022]</b>                                                                                         |                                            |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------|
|                                                                                                                        | Włóknakiomięsak typu niemowlęcego          | 2 (4,7)   |
|                                                                                                                        | Mięśniakowłókniak typu niemowlęcego        | 5 (11,6)  |
|                                                                                                                        | Czerniak                                   | 1 (2,3)   |
|                                                                                                                        | Gruźlakorak ślinianek                      | 1 (2,3)   |
|                                                                                                                        | Mięsak wrzecionowatokomórkowy              | 1 (2,3)   |
|                                                                                                                        | Guz miofibroblastyczny                     | 1 (2,3)   |
|                                                                                                                        | Miofibromatoza noworodków                  | 1 (2,3)   |
|                                                                                                                        | Pierwotne guzy OUN ogółem                  | 16 (37,2) |
|                                                                                                                        | Glejak                                     | 3 (7,0)   |
|                                                                                                                        | Gwiaździak                                 | 4 (9,3)   |
|                                                                                                                        | Glejak zwojowokomórkowy                    | 2 (4,7)   |
|                                                                                                                        | Nabłonkowy nowotwór glejowy                | 1 (2,3)   |
|                                                                                                                        | Rdzeniak                                   | 1 (2,3)   |
|                                                                                                                        | Glejak o wysokim stopniu złośliwości (NOS) | 3 (7,0)   |
|                                                                                                                        | Glejak NOS                                 | 1 (2,3)   |
|                                                                                                                        | Zwojak złośliwy                            | 1 (2,3)   |
|                                                                                                                        | Nerwiak zarodkowy (neuroblastoma)          | 15 (34,9) |
| Docelowa fuzja genów, n (%)                                                                                            | <i>NTRK 1/2/3</i>                          | 15 (34,9) |
|                                                                                                                        | <i>ROS1</i>                                | 8 (18,6)  |
|                                                                                                                        | <i>ALK</i>                                 | 3 (7,0)   |
| Niefuzyjna zmiana docelowego genu, n (%)                                                                               | <i>NTRK 1<sup>33</sup></i>                 | 2 (4,7)   |
|                                                                                                                        | <i>ROS1</i>                                | 0 (0,0)   |
|                                                                                                                        | <i>ALK</i>                                 | 2 (4,7)   |
| Jakakolwiek zmiana genu docelowego, n (%)                                                                              | <i>NTRK 1/2/3</i>                          | 17 (39,5) |
|                                                                                                                        | <i>ROS1</i>                                | 8 (18,6)  |
|                                                                                                                        | <i>ALK</i>                                 | 5 (11,6)  |
| Populacja pediatryczna z fuzją <i>NTRK</i> (publikacja <i>Desai 2022</i> ) – data odcięcia danych :17 września 2020 r. |                                            |           |
| Liczba chorych                                                                                                         |                                            | 15        |
| Fuzja genu <i>NTRK</i> , n (%)                                                                                         | <i>NTRK1</i>                               | 4 (26,7)  |
|                                                                                                                        | <i>NTRK2</i>                               | 4 (26,7)  |
|                                                                                                                        | <i>NTRK3</i>                               | 7 (46,7)  |

<sup>33</sup> W *NTRK 2* lub *NTRK 3* nie zidentyfikowano żadnych zmian genów niezwiązanych z fuzją

| <b>STARTRK-NG [Desai 2022]</b> |                                                                            |           |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Typ guza, n (%)                | Pierwotny guz OUN                                                          | 11 (73,3) |
|                                | Guzy zewnątrzczaszkowe                                                     | 4 (26,7)  |
| Typ guza / typ fuzji, n (%)    | Czerniak – ETV6- <i>NTRK3</i>                                              | 1 (6,7)   |
|                                | Włókniakomięsak typu niemowlęcego – ETV6- <i>NTRK3</i>                     | 1 (6,7)   |
|                                | Włókniakomięsak typu niemowlęcego – EML4- <i>NTRK3</i>                     | 1 (6,7)   |
|                                | Mięśniakowłókniak typu niemowlęcego – TPM3- <i>NTRK1</i>                   | 1 (6,7)   |
|                                | Guzkowy desmoplastyczny rdzeniak zarodkowy – PARP6- <i>NTRK3</i>           | 1 (6,7)   |
|                                | Zwojak złośliwy – KANK1- <i>NTRK2</i>                                      | 1 (6,7)   |
|                                | Dwufazowy i wrzecionowaty nabłonkowy nowotwór glejowy – ETV6- <i>NTRK3</i> | 1 (6,7)   |
|                                | Glejak zwojowokomórkowy – BCR- <i>NTRK2</i>                                | 1 (6,7)   |
|                                | Glejak zwojowokomórkowy anaplastyczny – EML1- <i>NTRK2</i>                 | 1 (6,7)   |
|                                | Gwiaździak – ETV6- <i>NTRK3</i>                                            | 1 (6,7)   |
|                                | Glejak – ARHGEF2- <i>NTRK1</i>                                             | 1 (6,7)   |
|                                | Glejak – GKAP1- <i>NTRK2</i>                                               | 1 (6,7)   |
|                                | Glejak o wysokim stopniu złośliwości (NOS) – TPR- <i>NTRK1</i>             | 1 (6,7)   |
|                                | Glejak o wysokim stopniu złośliwości (NOS) – KIF21B- <i>NTRK1</i>          | 1 (6,7)   |
|                                | Nabłonkowy nowotwór glejowy – ETV6- <i>NTRK3</i>                           | 1 (6,7)   |

**STARTRK-NG [Desai 2022]**

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana: entrektynib podawany doustnie z pożywieniem, raz dziennie w cyklach 28-dniowych, przestrzeganie protokołu leczenia dokumentowano w dzienniczku leczenia**

Zezwolono na maksymalnie dwa zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia (TRAE). Po zakończeniu fazy I rozpoczęto fazę II.

Faza z eskalacją dawki (faza I/II)

W fazie 1 chorych włączano przy użyciu schematu 3 + 3 w celu oceny do 4 dawek entrektynibu (250, 400, 550, 750 mg/m<sup>2</sup>) i określenia maksymalnej tolerowanej dawki (MTD).

Kohorta A obejmowała 4 grupy:

- grupa ENT 250 mg/m<sup>2</sup> (3 chorych);
- grupa ENT 400 mg/m<sup>2</sup> (3 chorych);
- grupa ENT 550 mg/m<sup>2</sup> (7 chorych);
- grupa ENT 750 mg/m<sup>2</sup> (3 chorych);

Faza rozszerzona badania (faza II)

Kohorta B – chorzy z pierwotnym guzem OUN z fuzją genu *NTRK* lub *ROS1*, dawka 550 mg/m<sup>2</sup> (F1) lub 300 mg/m<sup>2</sup> (F06), 11 chorych;

Kohorta C – chorzy z nerwiakiem zarodkowym, dawka 550 mg/m<sup>2</sup> (F1), 3 chorych;

Kohorta D – chorzy z zewnątrzczaszkowym guzem litym z fuzją genu *NTRK* lub *ROS1*, dawka 550 mg/m<sup>2</sup> (F1) lub 300 mg/m<sup>2</sup> (F06), 4 chorych;

Kohorta E – chorzy niezdolni do połknięcia nienaruszonych kapsułek, dawka 400 mg/m<sup>2</sup> (F1), 9 chorych.

MTD podawano chorym włączonym w fazie II do kohort B-D. Chorzy w kohorcie E otrzymali dawkę o 1 poziom poniżej MTD podczas cyklu 1, a następnie mogli zwiększyć dawkę do MTD. W przypadku braku postępującej choroby (PD) lub toksyczności wymagającej przerwania leczenia nie określono maksymalnej liczby cykli leczenia. Kohorty C i E zostały zamknięte, a chorych z kohorty E połączono w kohorty B lub D.

Niezakwaszający preparat F1 nie był opłacalny komercyjnie ze względu na dużą zmienność obserwowaną w narażeniu ogólnoustrojowym zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Wysiłki mające na celu opracowanie preparatu odpowiedniego dla dzieci i poprawę globalnych wymogów regulacyjnych, spowodowały, że podawano preparaty w różnej formie podczas badania. Podczas fazy 1 chorzy włączeni do dawki początkowej 250 mg/m<sup>2</sup> otrzymywali preparat F2B, podobny do preparatu F2A podawanego podczas badań z udziałem dorosłych. Wszyscy pozostali chorzy otrzymywali preparat F1 wolny od środków zakwaszających do czerwca 2019 r. (poprawka do protokołu 5), po tym czasie wszyscy chorzy zdolni do połknięcia nienaruszonych kapsułek otrzymywali preparat kapsułek F06 zakwaszony. Po poprawce do protokołu 8 (grudzień 2019 r.) chorych niezdolnych do połknięcia nienaruszonych kapsułek zmieniono z postaci F1 na postać odpowiednią dla wieku pediatrycznego (minitabletki).

**Leczenie wspomagające:** nie wskazano.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- odpowiedź na leczenie;
- DOR;
- TTR;

**STARTRK-NG [Desai 2022]**

- profil bezpieczeństwa;

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- wyniki skuteczności przedstawione dla populacji całkowitej (chorych z obecnością mutacji *NTRK*, *ALK* lub *ROS1*).



| <b>Krebs 2021 (Krebs 2021, ██████████)</b>                                                                                      |                                               |                                                                               |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| ○ brakiem udokumentowanej progresji choroby w wywiadzie <sup>37</sup> .<br>Szczegółowe dane zamieszczono na poniższym wykresie. |                                               |                                                                               |                         |
| <b>RODZAJ LECZENIA WŚRÓD CHORYCH Z ≥1 TERAPIĄ BSC</b>                                                                           |                                               |                                                                               |                         |
| Rodzaj guza                                                                                                                     | Rodzaj leczenia                               | Lek                                                                           | Liczba chorych (n)/N=51 |
| <b>Mięsak</b>                                                                                                                   | Chemioterapia                                 | Doksorubicyna                                                                 | 3                       |
|                                                                                                                                 |                                               | Gemcytabina                                                                   | 2                       |
|                                                                                                                                 |                                               | Gemcytabina + docetaksel                                                      | 3                       |
|                                                                                                                                 |                                               | Doksorubicyna + ifosfamid                                                     | 4                       |
|                                                                                                                                 |                                               | Gemcytabina + docetaksel + doksorubicyna                                      | 1                       |
|                                                                                                                                 |                                               | Ifosfamid                                                                     | 1                       |
|                                                                                                                                 |                                               | Ifosfamid + pegylowana liposomalna doksorubicyna                              | 1                       |
|                                                                                                                                 |                                               | Temozolomid                                                                   | 1                       |
|                                                                                                                                 |                                               | Doksorubicyna + gemcytabina                                                   | 1                       |
|                                                                                                                                 | Chemioterapia + przeciwciało monoklonalne     | Doksorubicyna + olaratumab                                                    | 1                       |
|                                                                                                                                 | Chemioterapia + terapia celowana              | Gemcytabina + docetaksel + pazopanib                                          | 1                       |
|                                                                                                                                 | Terapia hormonalna                            | Anastrozol                                                                    | 1                       |
| Terapia celowana                                                                                                                | Pazopanib                                     | 1                                                                             |                         |
|                                                                                                                                 | Sunitynib                                     | 1                                                                             |                         |
| <b>NDRP</b>                                                                                                                     | Chemoterapia                                  | Karboplatyna + paklitaksel                                                    | 2                       |
|                                                                                                                                 |                                               | Karboplatyna + pemetreksed                                                    | 4                       |
|                                                                                                                                 |                                               | Gemcytabina + karboplatyna                                                    | 1                       |
|                                                                                                                                 |                                               | Albumina paklitakselu                                                         | 1                       |
|                                                                                                                                 | Chemioterapia + chemioterapia (podtrzymująca) | Karboplatyna + sól sodowa pemetreksedu + pemetreksed (leczenie podtrzymujące) | 1                       |
|                                                                                                                                 | Chemioterapia + przeciwciało monoklonalne     | Docetaksel + ramucyrumab                                                      | 1                       |
|                                                                                                                                 |                                               | Albumina paklitakselu + ramucyrumab                                           | 1                       |

wcześniejszej terapii. Udokumentowana progresja obejmowała udokumentowane przerwanie leczenia z powodu pierwotnej oporności/braku odpowiedzi na leczenie (n=13), progresję choroby (odpowiedź na leczenie, po której nastąpił nawrót choroby) (n=14) lub inną przyczynę związaną z datą progresji choroby (n=11)

<sup>37</sup> obejmowała chorych, którzy otrzymali ≥1 terapię ogólnoustrojową z powodu choroby przerzutowej przed rozpoczęciem leczenia ENT i nie mieli udokumentowanej progresji choroby podczas ostatniej wcześniejszej terapii. Chorzy z brakiem udokumentowanej progresji choroby w wywiadzie przerwali wcześniejszą terapię z powodu toksyczności leczenia, ukończenia kursu lub z powodu innych przyczyn



| <b>Krebs 2021 (Krebs 2021, ██████████)</b> |                                           |                                            |   |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|---|
|                                            | Immunoterapia                             | Pemetreksed + karboplatyna + bewacyzumab   | 1 |
|                                            |                                           | Pembrolizumab                              | 3 |
|                                            |                                           | Niwolumab                                  | 2 |
|                                            |                                           | Atezolizumab                               | 1 |
| MASC                                       | Chemoterapia                              | Karboplatyna + kapecytabina                | 1 |
|                                            |                                           | Cisplatyna + fluorouracyl                  | 1 |
|                                            |                                           | Doksorubicyna                              | 1 |
|                                            |                                           | Gemcytabina                                | 1 |
|                                            |                                           | Winorelbina + cisplatyna                   | 1 |
|                                            | Winorelbina                               | 1                                          |   |
|                                            | Terapia hormonalna                        | Goserelina + bicalutamid                   | 1 |
|                                            | Immunoterapia                             | Niwolumab                                  | 1 |
|                                            | Terapia celowana                          | Kryzotynib                                 | 1 |
|                                            |                                           | Erlotynib                                  | 1 |
|                                            |                                           | Gedatolizyb + palbocyklib                  | 1 |
| Rak piersi                                 | Chemoterapia                              | Kapecytabina                               | 2 |
|                                            |                                           | Doksorubicyna                              | 1 |
|                                            |                                           | Gemcytabina + paklitaksel                  | 1 |
|                                            |                                           | Paklitaksel                                | 1 |
|                                            | Chemioterapia + hormonoterapia            | Karboplatyna + paklitaksel + anastrozol    | 1 |
|                                            | Chemioterapia + terapia celowana          | Cisplatyna + weliparyb                     | 1 |
|                                            | Terapia hormonalna                        | Tamoksyfen                                 | 1 |
|                                            | Terapia hormonalna + terapia celowana     | Fulwestrant + palbocyklib                  | 2 |
|                                            |                                           | Eksemestan + ewerolimus                    | 1 |
| Rak tarczycy                               | Chemioterapia                             | Karboplatyna + paklitaksel                 | 2 |
|                                            |                                           | Cisplatyna                                 | 1 |
|                                            | Immunoterapia + terapia celowana          | Pembrolizumab + lenwatynib                 | 1 |
|                                            |                                           | Lenwatynib                                 | 2 |
|                                            | Terapia celowana                          | Lenwatynib                                 | 1 |
|                                            |                                           | Pazopanib                                  | 1 |
|                                            |                                           | Sorafenib                                  | 1 |
| Rak jelita grubego                         | Chemioterapia                             | Oksaliplatyna + kapecytabina               | 1 |
|                                            |                                           | Tas 102                                    | 1 |
|                                            | Chemioterapia + przeciwciało monoklonalne | Oksaliplatyna + fluorouracyl + panitumumab | 2 |
|                                            |                                           | Fluorouracyl + irynotekan + bewacyzumab    | 1 |
|                                            |                                           | Irynotekan + cetuksymab                    | 1 |
|                                            |                                           | Irynotekan + fluorouracyl + bewacyzumab    | 1 |
|                                            |                                           | Irynotekan + fluorouracyl + cetuksymab     | 1 |
|                                            |                                           | Bewacyzumab + fluorouracyl                 | 1 |
| Rak trzustki                               | Chemioterapia                             | Fluorouracyl                               | 1 |
|                                            |                                           | Cisplatyna + gemcytabina                   | 1 |

| <b>Krebs 2021 (Krebs 2021, ██████████)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |                                                                       |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------|---|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  | Fluorouracyl + irynotekan + oksaliplatyna                             | 1 |
| Guz neuroendokrynnny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Chemioterapia    | Kapecytabina + temozolomid                                            | 1 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  | Karboplatyna + etopozyd                                               | 1 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  | Cisplatyna + etopozyd                                                 | 1 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  | Kwas foliowy + fluorouracyl + irynotekan                              | 1 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  | Kwas foliowy + fluorouracyl + oksaliplatyna                           | 1 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  | Irynotekan                                                            | 1 |
| Guzy ginekologiczne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Chemioterapia    | Paklitaksel + karboplatyna                                            | 2 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  | Karboplatyna + pegylowana liposomalna doksorubicyna + gemcytabina     | 1 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Immunoterapia    | Awelumab                                                              | 1 |
| Rak dróg żółciowych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Chemioterapia    | Kapecytabina                                                          | 1 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  | Cisplatyna + gemcytabina                                              | 1 |
| Nerwiak zarodkowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Chemioterapia    | Topotekan + temozolomid                                               | 2 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  | Cyklofosfamid + winkrystyna + doksorubicyna + karboplatyna + etopozyd | 1 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  | Gemcytabina                                                           | 1 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Terapia celowana | Pazopanib                                                             | 1 |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE I ANALIZA WYNIKÓW</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                                                                       |   |
| <p><u>Punkty końcowe analizowane w badaniu Krebs 2021<sup>38</sup>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TTD – czas do przerwania leczenia zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia ENT/ ostatnią wcześniejszą terapią BSC do zakończenia leczenia ENT/ ostatnią wcześniejszą terapią BSC<sup>39</sup>;</li> <li>○ PFS – przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od pierwszej dawki ENT do pierwszego udokumentowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu, z powodu jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej;</li> <li>○ skuteczność ENT w porównaniu z wcześniejszą terapią z wykorzystaniem GMI w grupie chorych z udokumentowaną progresją podczas wcześniejszej terapii – zdefiniowano jako stosunek PFS (w leczeniu ENT) do TTD (w czasie ostatniej wcześniejszej terapii BSC), w grupie z udokumentowaną progresją choroby. Za istotną klinicznie przyjęto wartość współczynnika GMI <math>\geq 1,3</math>;</li> <li>○ ORR – odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem zdefiniowano jako odsetek chorych, u których uzyskano CR lub PR.</li> </ul> <p>W przypadku wcześniejszych terapii odpowiedź na leczenie została zbadana przez lekarza prowadzącego i zarejestrowana w elektronicznym formularzu opisu przypadku.</p> <p>Chorych oceniano pod kątem TTD i PFS, w tym odpowiednio chorych stosujących terapię ENT oraz chorych, u których nie doszło do progresji/zgonu. Ocenę odpowiedzi na leczenie i wynik wskaźnika PFS podczas terapii ENT dokonano za pomocą BICR przy użyciu RECIST wersja 1.1.</p> |                  |                                                                       |   |

<sup>38</sup> odstąpiono od oceny TTP (ang. *time to progression* – czas do progresji choroby) na rzecz TTD, z uwagi na zbyt ograniczone dane uniemożliwiające wiarygodne zbadanie wskaźnika TTP w przypadku wcześniejszych terapii

<sup>39</sup> w przypadku braku daty początkowej lub końcowej terapii stosowano konserwatywną zasadę imputacji danych, brakujące daty rozpoczęcia wcześniejszej terapii zostały przypisane jako najwcześniejsza możliwa data rozpoczęcia leczenia (tj. 1 stycznia lub pierwszy dzień mies.), a brakujące daty zakończenia wcześniejszej terapii zostały przypisane jako najpóźniejsza możliwa data zakończenia leczenia (tj. 31 grudnia, koniec mies. lub początek leczenia ENT)

**Krebs 2021 (Krebs 2021 )**

W kluczowej analizie porównano skuteczność EMT z wcześniejszą terapią BSC przy użyciu GMI w kohorcie chorych z udokumentowaną progresją po wcześniejszej terapii.

W dodatkowych analizach zbadano TTD i ORR dla ENT i wcześniejszych terapii BSC. Do zbadania mediany TTD w przypadku ENT lub ostatniej wcześniejszej terapii BSC, mediany PFS w grupie ENT w kohorcie z udokumentowaną progresją podczas wcześniejszej terapii oraz analizy GMI z uwzględnieniem ocenowania wykorzystano estymator Kaplana-Meiera.

W analizie czasu do wystąpienia zdarzenia (ang. *time-to-event*) wykorzystano metodę Kaplana-Meiera.

Autorzy badania przeprowadzili analizę jakościową, bez liczenia różnic w wynikach pomiędzy badanymi kohortami.

**PUNKTY KOŃCOWE UWZGLĘDNIONE W NINIEJSZYM RAPORCIE AKL:**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- odpowiedź na leczenie;
- PFS
- TTD;
- GMI.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- wyniki indywidualne chorych

## 10.9.2. Dane demograficzne

### Rysunek 11.

### Dane demograficzne chorych włączonych do analizy wewnątrz grupowej – CCOD: 31.10.2018 r. (N=71)

| Characteristic                                  | Documented progression on prior therapy (n = 38) | No documented progression on prior therapy (n = 13) | No prior therapy (n = 20) | Total (N = 71) |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|----------------|
| Type of cancer, n (%)                           |                                                  |                                                     |                           |                |
| Sarcoma                                         | 9 (23.7)                                         | 4 (30.8)                                            | 3 (15.0)                  | 16 (22.5)      |
| Non-small-cell lung cancer                      | 6 (15.8)                                         | 3 (23.1)                                            | 3 (15.0)                  | 12 (16.9)      |
| MASC                                            | 5 (13.2)                                         | 1 (7.7)                                             | 6 (30.0)                  | 12 (16.9)      |
| Thyroid                                         | 4 (10.5)                                         | 1 (7.7)                                             | 2 (10.0)                  | 7 (9.9)        |
| Breast                                          | 1 (2.6)                                          | 2 (15.4)                                            | 3 (15.0)                  | 6 (8.5)        |
| Colorectal cancer                               | 5 (13.2)                                         | 0                                                   | 1 (5.0)                   | 6 (8.5)        |
| Pancreatic                                      | 1 (2.6)                                          | 1 (7.7)                                             | 1 (5.0)                   | 3 (4.2)        |
| Neuroendocrine                                  | 4 (10.5)                                         | 0                                                   | 0                         | 4 (5.6)        |
| Gynaecological <sup>a</sup>                     | 2 (5.3)                                          | 0                                                   | 0                         | 2 (2.8)        |
| Cholangiocarcinoma                              | 1 (2.6)                                          | 0                                                   | 0                         | 1 (1.4)        |
| Upper gastrointestinal tract                    | 0                                                | 0                                                   | 1 (5.0)                   | 1 (1.4)        |
| Neuroblastoma <sup>b</sup>                      | 0                                                | 1 (7.7)                                             | 0                         | 1 (1.4)        |
| CNS metastases present at baseline <sup>c</sup> | 10 (26.3)                                        | 4 (30.8)                                            | 4 (20.0)                  | 18 (25.4)      |
| Fusion gene                                     |                                                  |                                                     |                           |                |
| <i>NTRK1</i>                                    | 17 (44.7)                                        | 5 (38.5)                                            | 6 (30.0)                  | 28 (39.4)      |
| <i>NTRK2</i>                                    | 1 (2.6)                                          | 1 (7.7)                                             | 0                         | 2 (2.8)        |
| <i>NTRK3</i>                                    | 20 (52.6)                                        | 7 (53.8)                                            | 14 (70.0)                 | 41 (57.8)      |
| Fusion partner                                  |                                                  |                                                     |                           |                |
| <i>ETV6</i>                                     | 17 (44.7)                                        | 4 (30.8)                                            | 12 (60.0)                 | 33 (46.5)      |
| <i>TPM3</i>                                     | 8 (21.1)                                         | 0                                                   | 2 (10.0)                  | 10 (14.1)      |
| <i>TPR</i>                                      | 3 (7.9)                                          | 1 (7.7)                                             | 1 (5.0)                   | 5 (7.0)        |
| Other                                           | 10 (26.3)                                        | 8 (61.5)                                            | 5 (25.0)                  | 23 (32.4)      |
| Prior radiotherapy                              | 22 (57.9)                                        | 9 (69.2)                                            | 15 (75.0)                 | 46 (64.8)      |
| Prior surgery                                   | 28 (73.7)                                        | 11 (84.6)                                           | 20 (100.0)                | 59 (83.1)      |

| Characteristic                                             | Documented progression on prior therapy (n = 38) | No documented progression on prior therapy (n = 13) | No prior therapy NA | Total (N = 51) |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|----------------|
| Lines of previous systemic therapy                         |                                                  |                                                     | NA                  |                |
| 1                                                          | 17 (44.7)                                        | 4 (30.8)                                            |                     | 21 (41.2)      |
| 2                                                          | 16 (42.1)                                        | 4 (30.8)                                            |                     | 20 (39.2)      |
| ≥3                                                         | 5 (13.2)                                         | 5 (38.5)                                            |                     | 10 (19.6)      |
| Type of systemic therapy prior to entrectinib <sup>d</sup> |                                                  |                                                     | NA                  |                |
| Chemotherapy                                               | 25 (65.8)                                        | 9 (69.2)                                            |                     | 34 (66.7)      |
| Targeted therapy                                           | 8 (21.1)                                         | 4 (30.0)                                            |                     | 12 (23.5)      |
| Immunotherapy <sup>e</sup>                                 | 7 (18.4)                                         | 0                                                   |                     | 7 (13.7)       |
| Monoclonal antibody <sup>f</sup>                           | 4 (10.5)                                         | 1 (10.0)                                            |                     | 5 (9.8)        |
| Hormone therapy                                            | 0                                                | 2 (15.4)                                            |                     | 2 (3.9)        |
| Best response to most recent line of therapy               |                                                  |                                                     | NA                  |                |
| CR                                                         | 1 (2.6)                                          | 0                                                   |                     | 1 (2.0)        |
| PR                                                         | 5 (13.2)                                         | 1 (7.7)                                             |                     | 6 (11.8)       |
| SD                                                         | 9 (23.7)                                         | 6 (46.2)                                            |                     | 15 (29.4)      |
| PD                                                         | 15 (39.5)                                        | 0                                                   |                     | 15 (29.4)      |
| Non-CR/non-PD                                              | 0                                                | 1 (7.7)                                             |                     | 1 (2.0)        |
| Not evaluable                                              | 1 (2.6)                                          | 2 (15.4)                                            |                     | 3 (5.9)        |
| Unknown                                                    | 7 (18.4)                                         | 3 (23.1)                                            |                     | 10 (19.6)      |

CNS, central nervous system; CR, complete response; MASC, mammary analogue secretory carcinoma; NA, not applicable; *NTRK*, neurotrophic tyrosine receptor kinase; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

<sup>a</sup> Ovarian adenocarcinoma, n = 1; endometrial carcinoma, n = 1.

<sup>b</sup> One patient with neuroblastoma presented with a *SCAPER-NTRK3* fusion.

<sup>c</sup> CNS metastases at baseline as assessed by investigator.

<sup>d</sup> Therapy could be alone or a combination of chemotherapy with chemotherapy as maintenance; chemotherapy with hormone therapy; chemotherapy with monoclonal antibody; chemotherapy with targeted therapy; hormone therapy with targeted therapy; immunotherapy with targeted therapy.

<sup>e</sup> Immunotherapy included atezolizumab, avelumab, nivolumab, and pembrolizumab. Monoclonal antibody therapy included bevacizumab, cetuximab, olaratumab, panitumumab, and ramucirumab.

Źródło: Krebs 2021

13.



## 10.10. Zestawienie komparatorów określonych w *Analizie problemu decyzyjnego* vs terapii stosowanych przed rozpoczęciem leczenia entrektynibem

Tabela 49.

Porównanie komparatorów określonych w *Analizie problemu decyzyjnego* z terapiami stosowanymi przed rozpoczęciem leczenia entrektynibem na podstawie opracowania *Krebs 2021*

| Komparatory wybrane dla entrektynibu wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>                                                                                                                         | Terapia systemowa stosowana przed podaniem entrektynibu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mięsaki</b>                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><u>Mięsak GIST</u>: regorafenib, sorafenib.</p> <p><u>Mięsaka inny niż GIST</u>: trabectedyna, pazopanib.</p> <p><u>Mięsak kości</u>: cyklofosfamid, winkrystyna, ifosfamid, etopozyd, doksorubicyna.</p> | <p><u>Chemioterapia</u>: doksorubicyna, gemcytabina, gemcytabina + docetaksel, doksorubicyna + ifosfamid, gemcytabina + docetaksel + doksorubicyna, ifosfamid, ifosfamid + pegylowana liposomalna doksorubicyna, temozolomid, doksorubicyna + gemcytabina</p> <p><u>Chemioterapia + przeciwciało monoklonalne</u>: doksorubicyna + olaratumab</p> <p><u>Chemioterapia + terapia celowana</u>: gemcytabina + docetaksel + pazopanib</p> <p><u>Terapia hormonalna</u>: anastrozol</p> <p><u>Terapia celowana</u>: pazopanib, sunitynib.</p> | <p>Komparatory wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> obejmują BSC stanowiące zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych i objętych finansowaniem ze środków publicznych w danym typie guza.</p> <p>Zbiór terapii definiujących BSC stosowane w Polsce jest zasadniczo zgodny z interwencjami stosowanymi jako leczenie systemowe na ostatniej linii leczenia (przed rozpoczęciem leczenia entrektynibem) u chorych włączonych do analizy wewnątrzgrupowej.</p> <p>Należy zaznaczyć, że niezgodności wynikają wyłącznie z różnic w protokołach leczenia i zasad refundacji. Warto również wskazać, że sekwencyjność leczenia różni się w zależności od praktyki klinicznej w różnych krajach.</p> <p>Przykładowo, zgodnie z <i>Obwieszczeniem MZ</i> gemcytabina i docetaksel nie są finansowane ze środków publicznych w przypadku mięsaków, a sunitynib nie stanowi ostatniej możliwej linii leczenia, ponieważ zgodnie z zapisami programu w przypadku progresji lub nietolerancji należy zastosować regorafenib lub sorafenib.</p> |

| Komparatory wybrane dla entrektytibu wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>           | Terapia systemowa stosowana przed podaniem entrektytibu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NDRP</b>                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><u>NDRP</u>: atezolizumab, niwolumab, nintedanib + docetaksel, docetaksel, pemetreksed.</p> | <p><u>Chemoterapia</u>: karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + pemetreksed, gemcytabina + karboplatyna, nab-paklitaksel</p> <p><u>Chemioterapie + chemioterapie (podtrzymująca)</u>: karboplatyna + pemetreksed + pemetreksed jako leczenie podtrzymujące</p> <p><u>Chemioterapie + przeciwciała monoklonalne</u>: docetaksel + ramucyrumab, nab-paklitaksel + ramucyrumab, pemetreksed + karboplatyna + bewacyzumab</p> <p><u>Immunoterapie</u>: pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab</p> | <p>Komparatory wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> obejmują BSC stanowiące zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych i objętych finansowaniem ze środków publicznych w danym typie guza.</p> <p>Zbiór terapii definiujących BSC stosowane w Polsce jest zasadniczo zgodny z interwencjami stosowanymi jako leczenie systemowe na ostatniej linii leczenia (przed rozpoczęciem leczenia entrektytibem) u chorych włączonych do analizy wewnątrzgrupowej.</p> <p>Należy zaznaczyć, że niezgodności wynikają wyłącznie z różnic w protokołach leczenia i zasad refundacji. Warto również wskazać, że sekwencyjność leczenia różni się w zależności od praktyki klinicznej w różnych krajach.</p> <p>Przykładowo, aktualna praktyka kliniczna leczenia NDRP w Polsce oparta jest na zapisach Programu lekowego B.6., który wskazuje atezolizumab, nintedanib oraz niwolumab jako leki dostępne w II linii leczenia, natomiast zgodnie z <i>Obwieszczeniem MZ</i> pembrolizumab jest finansowany wyłącznie w leczeniu I linii.</p> |
| <b>Rak tarczycy</b>                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><u>Rak tarczycy</u>: sorafenib, wandetanib.</p>                                             | <p><u>Chemioterapie</u>: karboplatyna + paklitaksel, cisplatyna</p> <p><u>Immunoterapie + terapie celowane</u>: pembrolizumab + lenwatinib</p> <p><u>Terapie celowane</u>: lenwatinib, pazopanib, sorafenib</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Komparatory wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> obejmują BSC stanowiące zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych i objętych finansowaniem ze środków publicznych w danym typie guza.</p> <p>Zbiór terapii definiujących BSC stosowane w Polsce jest zasadniczo zgodny z interwencjami stosowanymi jako leczenie systemowe na ostatniej linii leczenia (przed rozpoczęciem leczenia entrektytibem) u chorych włączonych do analizy wewnątrzgrupowej.</p> <p>Należy zaznaczyć, że niezgodności wynikają wyłącznie z różnic w protokołach leczenia i zasad refundacji. Warto również wskazać, że sekwencyjność leczenia różni się w zależności od praktyki klinicznej w różnych krajach.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Komparatory wybrane dla entrektytibu wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>                                                                                                                                                                                        | Terapia systemowa stosowana przed podaniem entrektytibu                                                                                                                                                                                                                                                    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Przykładowo, aktualna praktyka kliniczna leczenia raka tarczycy w Polsce oparta jest na zapisach Programów lekowych B.108 i B.119, które wskazują sorafenib i wandetanib jako refundowane opcje. Natomiast w leczeniu raka tarczycy nie są refundowane m. in. lenwatynib i pembrolizumab.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Guzy ginekologiczne</b>                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><u>Rak trzonu macicy:</u> paklitaksel + karboplatyna.</p> <p><u>Oporny na platynę rak jajnika:</u> bewacyzumab + paklitaksel.</p> <p><u>Wrażliwy na platynę rak jajnika:</u> bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel lub gemcytabina lub doksorubicyna liposomalna.</p> | <p><u>Chemioterapia:</u> paklitaksel + karboplatyna, karboplatyna + pegylowana liposomalna doksorubicyna + gemcytabina</p> <p><u>Immunoterapia:</u> awelumab</p>                                                                                                                                           | <p>Komparatory wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> obejmują BSC stanowiące zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych i objętych finansowaniem ze środków publicznych w danym typie guza.</p> <p>Zbiór terapii definiujących BSC stosowane w Polsce jest zasadniczo zgodny z interwencjami stosowanymi jako leczenie systemowe na ostatniej linii leczenia (przed rozpoczęciem leczenia entrektytibem) u chorych włączonych do analizy wewnątrzgrupowej.</p> <p>Należy zaznaczyć, że niezgodności wynikają wyłącznie z różnic w protokołach leczenia i zasad refundacji. Warto również wskazać, że sekwencyjność leczenia różni się w zależności od praktyki klinicznej w różnych krajach.</p> <p>W Polsce standardowym sposobem postępowania w przypadku guzów ginekologicznych jest stosowanie chemioterapii opartych o paklitaksel lub karboplatynę. Natomiast awelumab jest opcją refundowaną ww. wskazaniu.</p> |
| <b>Rak piersi</b>                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><u>Rak piersi:</u> winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, doksorubicyna, epirubicyna, kapecytabina.</p>                                                                                                                                                      | <p><u>Chemioterapia:</u> kapecytabina, doksorubicyna, gemcytabina + paklitaksel, paklitaksel</p> <p><u>Chemioterapia + hormonoterapia:</u> karboplatyna + paklitaksel + anastrozol</p> <p><u>Chemioterapia + terapia celowana:</u> cisplatyna + weliparyb</p> <p><u>Terapia hormonalna:</u> tamoksifen</p> | <p>Komparatory wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> obejmują BSC stanowiące zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych i objętych finansowaniem ze środków publicznych w danym typie guza.</p> <p>Zbiór terapii definiujących BSC stosowane w Polsce jest zasadniczo zgodny z interwencjami stosowanymi jako leczenie systemowe na ostatniej linii leczenia (przed rozpoczęciem leczenia entrektytibem) u chorych włączonych do analizy wewnątrzgrupowej.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |



| Komparatory wybrane dla entrektytibu wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>                                    | Terapia systemowa stosowana przed podaniem entrektytibu                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                         | <p><u>Terapia hormonalna + terapia celowana</u>: fulwestrant + palbocycylib, eksemestan + ewerolimus</p>                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Należy zaznaczyć, że niezgodności wynikają wyłącznie z różnic w protokołach leczenia i zasad refundacji. Warto również wskazać, że sekwencyjność leczenia różni się w zależności od praktyki klinicznej w różnych krajach.</p> <p>Zgodnie z polską praktyką kliniczną, po zakończeniu leczenia w Programie lekowym dotyczącym leczenia raka piersi możliwe jest podjęcie terapii z zastosowaniem standardowych leków cytotoksycznych.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Rak jelita grubego</b>                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Rak jelita grubego: triflurydyna z typiracylem</p>                                                                   | <p><u>Chemioterapia</u>: oksaliplatyna + kapecytabina, Tas 102<br/><u>Chemioterapia + przeciwciało monoklonalne</u>: oksaliplatyna + fluorouracyl + panitumumab, fluorouracyl + irynotekan + bewacyzumab, irynotekan + cetuksymab, irynotekan + fluorouracyl + bewacyzumab, irynotekan + fluorouracyl + cetuksymab, bewacyzumab + fluorouracyl</p> | <p>Komparatory wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> obejmują BSC stanowiące zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych i objętych finansowaniem ze środków publicznych w danym typie guza.</p> <p>Zbiór terapii definiujących BSC stosowane w Polsce jest zasadniczo zgodny z interwencjami stosowanymi jako leczenie systemowe na ostatniej linii leczenia (przed rozpoczęciem leczenia entrektytibem) u chorych włączonych do analizy wewnątrzgrupowej.</p> <p>Należy zaznaczyć, że niezgodności wynikają wyłącznie z różnic w protokołach leczenia i zasad refundacji. Warto również wskazać, że sekwencyjność leczenia różni się w zależności od praktyki klinicznej w różnych krajach.</p> <p>W Polsce zapisy programu lekowego wyraźnie wskazują że po nieskuteczności chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie kolejną linią jest triflurydyna z typiracylem. W przypadku raka jelita grubego Program lekowy znacznie ogranicza możliwość opcji stosowanych na ostatniej linii terapii.</p> |
| <b>Rak trzustki</b>                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Rak trzustki: gemcytabina, kapecytabina, FOLFIRINOX, nab-paklitaksel + gemcytabina ± cisplatyna, oksaliplatyna +</p> | <p>Chemioterapia: fluorouracyl, cisplatyna + gemcytabina, fluorouracyl + irynotekan + oksaliplatyna</p>                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Komparatory wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> obejmują BSC stanowiące zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

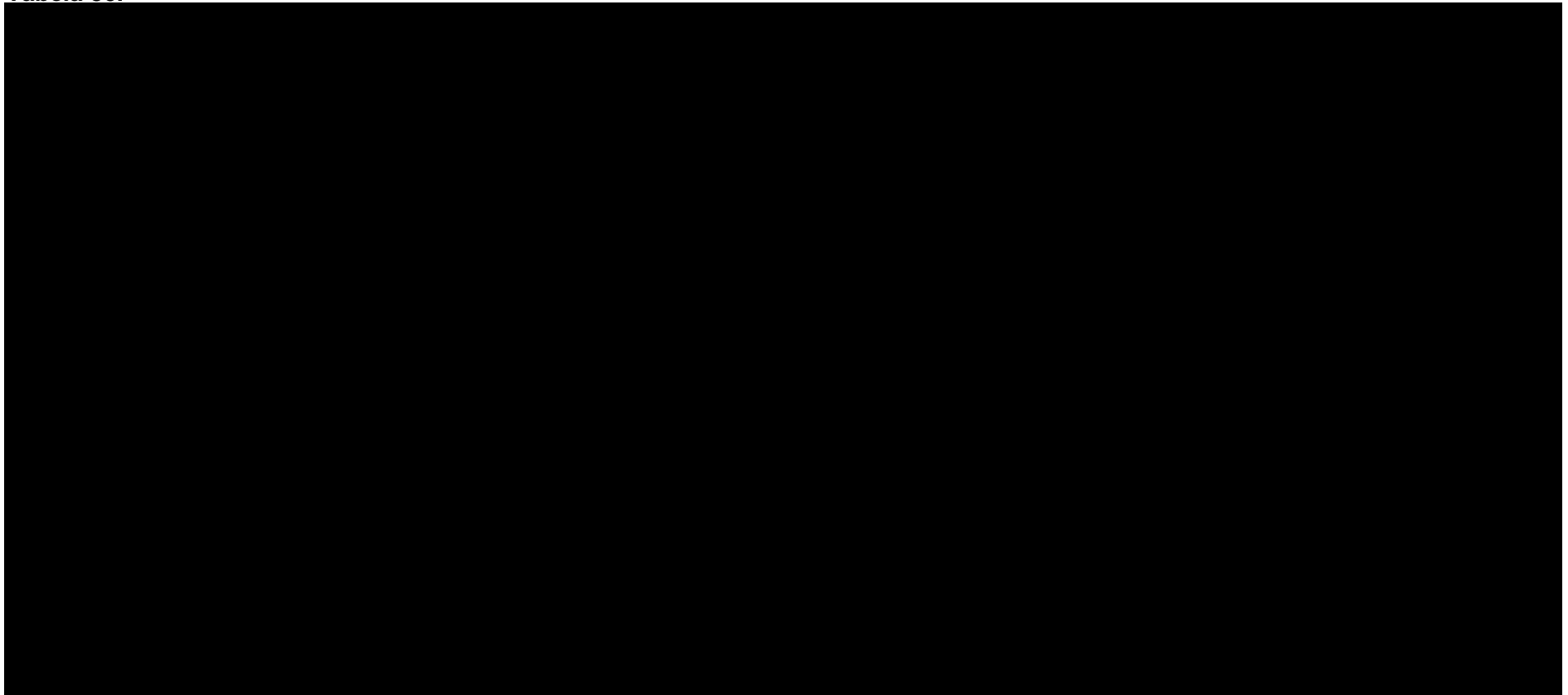
| Komparatory wybrane dla entrektytibu wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>                      | Terapia systemowa stosowana przed podaniem entrektytibu                                                                                                                                                    | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>fluorouracyl ± leukoworyna, fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan.</p>                               |                                                                                                                                                                                                            | <p>leczenia guzów litych i objętych finansowaniem ze środków publicznych w danym typie guza.</p> <p>Zbiór terapii definiujących BSC stosowane w Polsce jest zasadniczo zgodny z interwencjami stosowanymi jako leczenie systemowe na ostatniej linii leczenia (przed rozpoczęciem leczenia entrektytibem) u chorych włączonych do analizy wewnątrzgrupowej.</p> <p>Należy zaznaczyć, że niezgodności wynikają wyłącznie z różnic w protokołach leczenia i zasad refundacji. Warto również wskazać, że sekwencyjność leczenia różni się w zależności od praktyki klinicznej w różnych krajach.</p> <p>Skuteczność stosowania chemioterapii jest niejednoznaczna, mimo to w praktyce klinicznej stosuje się chemioterapię paliatywną z wykorzystaniem schematów opartych m.in. o irynotekan i pochodne platyny.</p>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Guz neuroendokryny</b>                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><u>Guz neuroendokryny</u>: ewerolimus, sunitynib, lanreotyd, oktreotyd, temozolomid ± kapecytabina</p> | <p><u>Chemioterapia</u>: kapecytabina + temozolomid, karboplatyna + etopozyd, cisplatyna + etopozyd, kwas foliowy + fluorouracyl + irynotekan, kwas foliowy + fluorouracyl + oksaliplatyna, irynotekan</p> | <p>Komparatory wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> obejmują BSC stanowiące zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych i objętych finansowaniem ze środków publicznych w danym typie guza.</p> <p>Zbiór terapii definiujących BSC stosowane w Polsce jest zasadniczo zgodny z interwencjami stosowanymi jako leczenie systemowe na ostatniej linii leczenia (przed rozpoczęciem leczenia entrektytibem) u chorych włączonych do analizy wewnątrzgrupowej.</p> <p>Należy zaznaczyć, że niezgodności wynikają wyłącznie z różnic w protokołach leczenia i zasad refundacji. Warto również wskazać, że sekwencyjność leczenia różni się w zależności od praktyki klinicznej w różnych krajach.</p> <p>Obecnie w praktyce klinicznej preferowaną opcją terapeutyczną, gdy wymagana jest odpowiedź guza na objawy lub zmniejszenie objętości, w II linii leczenia należy rozważyć schemat oparty na temozolomidzie i kapecytabinie. W Polsce stosowanie innych opcji terapeutycznych wynika głównie z zapisów Programu lekowego</p> |

| Komparatory wybrane dla entrektyntibu wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>                                                                                                   | Terapia systemowa stosowana przed podaniem entrektyntibu                                                                                                                           | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                    | B.53. W przypadku nadmiernej ekspresji receptorów dla somatostatyny stosowane opcje to oktreotydy, lanreotydy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Neuroblastoma (nerwiak zarodkowy)</b>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><u>Neuroblastoma</u>: topotekan + cyklofosfamid, topotekan + etopozyd, temozolomid + irynotekanom, dinutuksymab, pleryksafor (w przypadku przeszczepienia komórek macierzystych)</p> | <p><u>Chemioterapia</u>: topotekan + temozolomid, cyklofosfamid + winkrystyna + doksorubicyna + karboplatyna + etopozyd, gemcytabina</p> <p><u>Terapia celowana</u>: pazopanib</p> | <p>Komparatory wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> obejmują BSC stanowiące zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych i objętych finansowaniem ze środków publicznych w danym typie guza.</p> <p>Zbiór terapii definiujących BSC stosowane w Polsce jest zasadniczo zgodny z interwencjami stosowanymi jako leczenie systemowe na ostatniej linii leczenia (przed rozpoczęciem leczenia entrektyntibem) u chorych włączonych do analizy wewnątrzgrupowej.</p> <p>Należy zaznaczyć, że niezgodności wynikają wyłącznie z różnic w protokołach leczenia i zasad refundacji. Warto również wskazać, że sekwencyjność leczenia różni się w zależności od praktyki klinicznej w różnych krajach.</p> <p>Zgonie z najnowszymi danymi chemioterapia w skojarzeniu z immunoterapią daje najlepszy wskaźnik odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie u chorych wysokiego ryzyka z progresją choroby. W Polsce w przypadku neuroblastomy można zastosować schematy oparte m.in. o topotekan lub temozolomid.</p> |
| <b>Rak dróg żółciowych</b>                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><u>Rak dróg żółciowych</u>: cisplatyna + gemcytabina, gemcytabina + fluorouracyl, oksaliplatyna + fluorouracyl + leukoworyna.</p>                                                    | <p>Chemioterapia: kapecytabina, cisplatyna + gemcytabina</p>                                                                                                                       | <p>Komparatory wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> obejmują BSC stanowiące zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych i objętych finansowaniem ze środków publicznych w danym typie guza.</p> <p>Zbiór terapii definiujących BSC stosowane w Polsce jest zasadniczo zgodny z interwencjami stosowanymi jako leczenie systemowe na ostatniej linii leczenia (przed rozpoczęciem leczenia entrektyntibem) u chorych włączonych do analizy wewnątrzgrupowej.</p> <p>Należy zaznaczyć, że niezgodności wynikają wyłącznie z różnic w protokołach leczenia i zasad refundacji. Warto również wskazać, że</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Komparatory wybrane dla entrektyntibu wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>                                                 | Terapia systemowa stosowana przed podaniem entrektyntibu                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>sekwencyjność leczenia różni się w zależności od praktyki klinicznej w różnych krajach.</p> <p>W Polsce nie ma przyjętego standardowego postępowania, a ponieważ terapie celowane nie są obecnie refundowane jako komparatory przyjęto chemioterapię.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Rak ślinianek (MASC)</b>                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><u>Rak ślinianek (MASC):</u> cisplatyna + winorelbina, cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid, karboplatyna + paklitaksel.</p> | <p><u>Chemoterapia:</u> karboplatyna + kapecytabina, cisplatyna + fluorouracyl, doksorubicyna, gemcytabina, winorelbina + cisplatyna, winorelbina</p> <p><u>Terapia hormonalna:</u> goserelina + bikalutamid</p> <p><u>Immunoterapia:</u> niwolumab</p> <p><u>Terapia celowana:</u> kryzotynib, erlotynib, gedatolizyb + palbocyklid</p> | <p>Komparatory wskazane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> obejmują BSC stanowiące zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych i objętych finansowaniem ze środków publicznych w danym typie guza.</p> <p>Zbiór terapii definiujących BSC stosowane w Polsce jest zasadniczo zgodny z interwencjami stosowanymi jako leczenie systemowe na ostatniej linii leczenia (przed rozpoczęciem leczenia entrektyntibem) u chorych włączonych do analizy wewnątrzgrupowej.</p> <p>Należy zaznaczyć, że niezgodności wynikają wyłącznie z różnic w protokołach leczenia i zasad refundacji. Warto również wskazać, że sekwencyjność leczenia różni się w zależności od praktyki klinicznej w różnych krajach.</p> <p>Mimo braku aktualnych wytycznych polskich dotyczących sposobu postępowania, najnowsze zagraniczne zalecenia wskazują na stosowanie schematów opartych o związki platyny, które są obecnie finansowane ze środków publicznych.</p> |

## 10.11. Skuteczność BSC u chorych z guzami litymi z obecnością fuzji *NTRK*

Tabela 50.

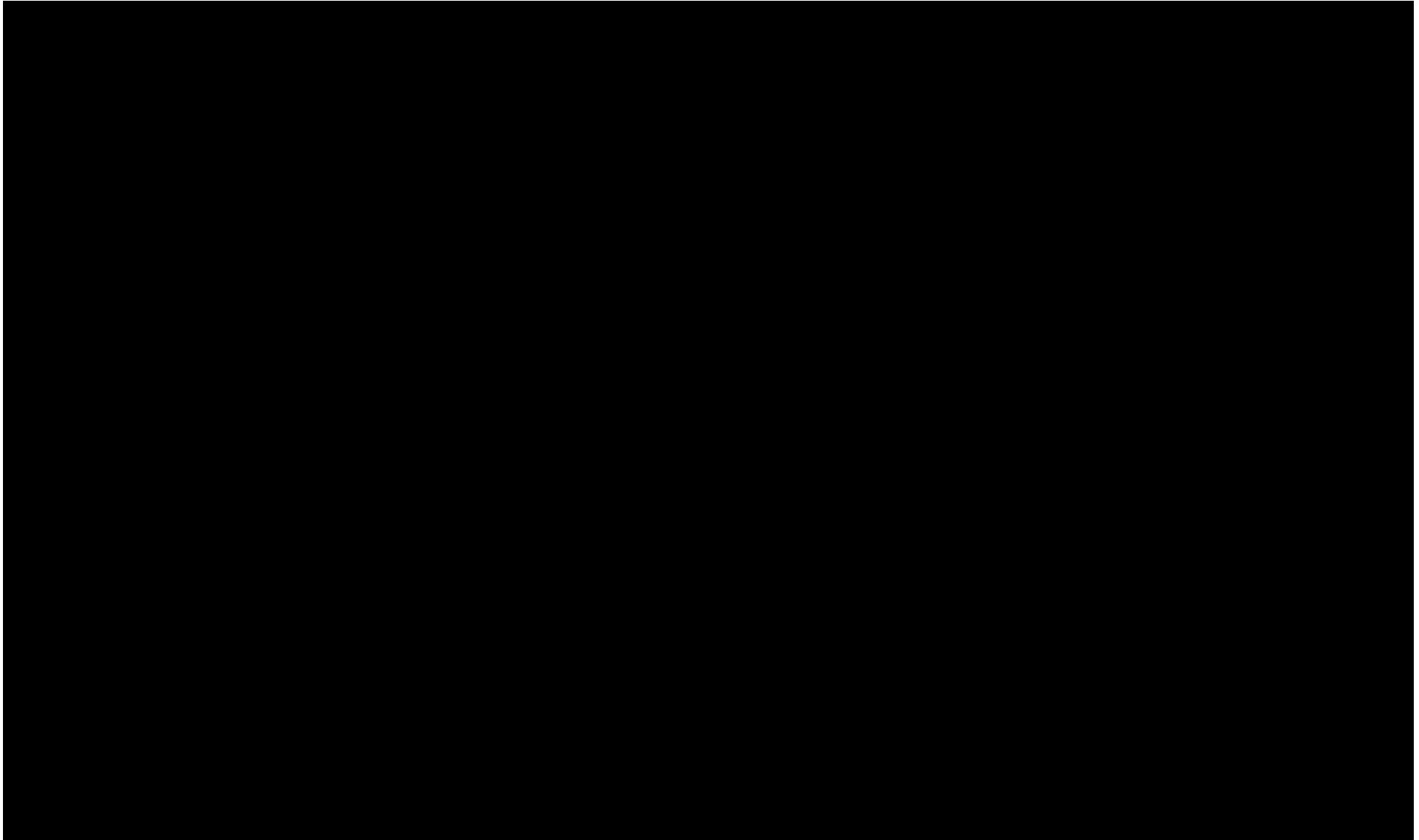


---

---



---



## 10.12. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 51.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów**

| Nazw              | Powód wykluczenia     | Komentarz                                                                                                                                                                                  | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ab_Bazhenova 2021 | Niewłaściwa metodyka  | Brak dodatkowych wyników względem pełnotekstowej publikacji Demetri 2022                                                                                                                   | Bazhenova L., Liu S.V., Lin J.J., i in., Efficacy and safety of entrectinib in patients with locally advanced/metastatic <i>NTRK</i> fusion-positive ( <i>NTRK</i> -fp) solid tumours, <i>Annals of Oncology</i> 2021 32 Supplement 5 (S598-S599)                                                                                                |
| ab_Bennet 2019    | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt zawierający zintegrowaną analizę skuteczności, dane zbierane retrospektywnie. N=51                                                                                                | Bennett I., Simmons B., Veronese L., PCN27 INTRAPATIENT COMPARISONS IN SINGLE ARM TRIALS FOR TUMOR AGNOSTIC INDICATIONS WITH APPLICATION TO ENTRECTINIB, Value in health, ISPOR, <a href="https://www.valueinhealthjournal.com/issue/S1098-3015(19)X0016-9">https://www.valueinhealthjournal.com/issue/S1098-3015(19)X0016-9</a>                 |
| ab_Cho 2022       | Niewłaściwa metodyka  | Nie włączano abstraktów konferencyjnych dotyczących analiz dla poszczególnych, wybranych grup guzów litych                                                                                 | Cho B.C., Chiu C.-H., Massarelli E., i in., Updated efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with <i>NTRK</i> fusion-positive ( <i>NTRK</i> -fp) NSCLC, <i>Annals of Oncology</i> 2022 33 Supplement 2 (S82-S83)                                                                                                                     |
| ab_Chu 2019       | Niewłaściwa populacja | Abstrakt zawierający analizę danych dotyczących chorych z NDRP z fuzją genu <i>ROS1</i> , porównanie entrektynibu z kryzotybinem                                                           | Chu P., Antoniou M., Bhutani M.K., i in., PCN14 MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF ENTRECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN <i>ROS1</i> NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) PATIENTS, Value in Health, ISPOR, VOLUME 22, SUPPLEMENT 3, S437, NOVEMBER 01, 2019                                                                                      |
| ab_De Braud 2019  | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt zawierający zintegrowaną analizę danych z 3 badań: <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> . Data odcięcia danych: 30.10.2018 r.                                | De Braud F. G.M., Siena S., Barlesi F. i in., Entrectinib in locally advanced / metastatic <i>ROS1</i> and <i>NTRK</i> fusion-positive ( <i>NTRK</i> +) non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated integrated analysis of <i>STARTRK-2</i> , <i>STARTRK-1</i> and <i>ALKA-372-001</i> , <i>Annals of Oncology</i> 2019, 30 (suppl_5): v602-v660 |
| ab_De Braud 2019a | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt zawierający zintegrowaną analizę danych dotyczących chorych z NDRP z fuzją genu <i>NTRK</i> lub <i>ROS1</i> . N=53 (w tym 10 z <i>NTRK</i> ), data odcięcia danych: 30.10.2018 r. | De Braud F., Siena S., Barlesi F., i in., Entrectinib in locally advanced/metastatic <i>ROS1</i> and <i>NTRK</i> fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated integrated analysis of <i>STARTRK-2</i> , <i>STARTRK-1</i> and <i>ALKA-372-001</i> , <i>Annals of Oncology</i> , Volume 30: 9, November 2019, pp: ix24-ix25         |

| Nazw             | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                            | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ab_Demetri 2020  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający zintegrowaną analizę danych pochodzących z 3 badań: ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. N=54                                    | Demetri G.D., Paz-Ares L., Farago A.F., i in., Efficacy and safety of entrectinib in patients with <i>NTRK</i> fusionpositive ( <i>NTRK</i> -fp) Tumors: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001, Annals of Oncology Volume 29, Supplement 8, October 2018, Page viii713                                    |
| ab_Desai 2020    | Niewłaściwa metodyka | Brak dodatkowych wyników względem pełnotekstowej publikacji Desai 2022                                                                               | Desai A.V., Robinson G.W., Basu E.M., i in., Updated entrectinib data in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including primary CNS tumors, Journal of Clinical Oncology 2020 38:15                                                                                                           |
| ab_Desai 2020a   | Niewłaściwa metodyka | Brak dodatkowych wyników względem pełnotekstowej publikacji Desai 2022                                                                               | Desai A.V., Robinson G.W., Basu E.M., i in., Updated entrectinib data from a phase 1/2 trial in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including primary central nervous system (CNS) tumors, Pediatric Blood and Cancer 2020 67: SUPPL 4                                                       |
| ab_Desai 2022    | Niewłaściwa metodyka | Brak dodatkowych wyników względem pełnotekstowej publikacji Desai 2022                                                                               | Desai A., Robinson G., Basu E., i in., Entrectinib in children, adolescents and young adults with extracranial solid or primary CNS tumours harbouring <i>NTRK1/2/3</i> , <i>ROS1</i> , or <i>ALK</i> fusions: updated data from STARTRK-ng, Pediatric Blood and Cancer 2022 69 Supplement 5 (S314-S315)                     |
| ab_Doebele 2019  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający zintegrowaną analizę danych pochodzących z 3 badań: ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2. N=54                                    | Doebele R., Paz-Ares L., Farago A.F., i in., Entrectinib in <i>NTRK</i> -fusion positive ( <i>NTRK</i> -FP) non-small cell lung cancer (NSCLC): Integrated analysis of patients enrolled in three trials (STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001), Proceedings: AACR Annual Meeting 2019; March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA |
| ab_Doebele 2019a | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający analizę danych dotyczących chorych biorących udział w badaniu STARTRK-2. N=54                                                   | Doebele R.C., Dziadziuszko R., Drilon A., i in., Genomic landscape of entrectinib resistance from ctDNA analysis in STARTRK-2, Volume 30   Supplement 5   October 2019                                                                                                                                                       |
| ab_Drilon 2016   | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający analizę danych dotyczących chorych biorących udział w badaniu STARTRK-2, w którym 4 chorych miało fuzję genu <i>NTRK</i> . N=18 | Drilon A., De Braud F.G., Siena S., Entrectinib, an oral pan-Trk, <i>ROS1</i> , and <i>ALK</i> inhibitor in TKI-naive patients with advanced solid tumors harboring gene rearrangements: updated phase I results, Cancer Res July 15 2016 (76) (14 Supplement)                                                               |
| ab_Drilon 2017   | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający analizę danych z badania STARTRK-2                                                                                              | Drilon A., Sankhala K.K., Liu S.V., i in., STARTRK-2: A global phase 2, open-label, basket study of entrectinib in patients with locally advanced or metastatic solid tumors harboring TRK, <i>ROS1</i> , or <i>ALK</i> gene fusions,                                                                                        |



| Nazw                   | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                       | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                      |                                                                                                                                                 | Cancer Research 77(13 Supplement):CT060-CT06                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ab_Garrido-Laguna 2022 | Niewłaściwa metodyka | Nie włączano abstraktów konferencyjnych dotyczących analiz dla poszczególnych, wybranych grup guzów litych                                      | Garrido-Laguna I., Lonardi S., Bazhenova L., i in., Entrectinib in <i>NTRK</i> fusion-positive gastrointestinal cancers: Updated integrated analysis, <i>Annals of Oncology</i> 2022 33 Supplement 4 (S370-S371)                                                                                                                                                                                                              |
| ab_Ling 2018           | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt dotyczący rozpowszechnienia występowania fuzji genu <i>NTRK</i> w podgrupie chińskich chorych                                          | Ling Q., Li B., Wu X. i in., The landscape of <i>NTRK</i> fusions in Chinese patients with solid tumor, <i>Annals of Oncology</i> 2018, 29 (suppl_8): viii14-viii57                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ab Lozano-Ortega 2019  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt dotyczący możliwości przeprowadzenia badania RCT                                                                                       | Lozano-Ortega G., Hodgson M., Csintalan F. i in., PPM11 TUMOUR-SPECIFIC RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS IN RARE ONCOGENE-DRIVEN CANCERS: ASKING FOR THE IMPOSSIBLE?, <i>Value in Health</i> 2019, 22 (suppl_3): S838-S839                                                                                                                                                                                                        |
| ab_Lu 2022             | Niewłaściwa metodyka | Nie włączano abstraktów konferencyjnych dotyczących analiz dla poszczególnych, wybranych grup guzów litych                                      | Lu J., Blakely C.M., Barve M., i in., Entrectinib in <i>NTRK</i> fusion-positive ( <i>NTRK</i> -fp) breast cancer: Updated data from <i>STARTRK-2</i> , <i>Annals of Oncology</i> 2022 33 Supplement 3 (S204-S205)                                                                                                                                                                                                            |
| ab_Mercier 2020        | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt analizujący relację ekspozycja na lek - odpowiedź na leczenie                                                                          | Mercier F., Djebli N., Frey N. i in., Exposure-response analysis of entrectinib supports the recommended dose in patients with advanced/metastatic solid tumors, ASCPT Annual Meeting 2020, <a href="https://www.eventscribe.com/2020/ASCPT/fsPopup.asp?Mode=presInfo&amp;PresentationID=655099">https://www.eventscribe.com/2020/ASCPT/fsPopup.asp?Mode=presInfo&amp;PresentationID=655099</a> (data dostępu: 03.07.2020 r.) |
| ab_Miyachi 2020        | Niewłaściwa metodyka | Brak dodatkowych wyników względem pełnotekstowej publikacji Desai 2022                                                                          | Miyachi M., Desai A., Robinson G., i in., Updated entrectinib data in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including primary CNS tumors, <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 2020 67: SUPPL 5                                                                                                                                                                                                    |
| ab Patel 2015_poster   | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający analizę danych dotyczących chorych biorących udział w badaniu <i>STARTRK-1</i> . N=29, data odcięcia danych: 01.05.2015 r. | Patel M.R., Bauer T.M., Liu S.V. i in., <i>STARTRK-1</i> : Phase 1/2a study of entrectinib, an oral Pan-Trk, <i>ROS1</i> , and ALK inhibitor, in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015, 33 (suppl_15): 2596                                                                                                                                       |
| ab Paz-Ares 2019       | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający zintegrowaną analizę danych z 3 badań: <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> . N=54                    | Paz-Ares L., Doebele R.C., Farago A.F. i in., Entrectinib in <i>NTRK</i> fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Integrated analysis of patients (pts) enrolled in <i>STARTRK-2</i> , <i>STARTRK-1</i> and <i>ALKA-372-001</i> , <i>Annals of Oncology</i> 2019, 30 (suppl_2): ii38-ii68                                                                                                                          |

| Nazw               | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                        | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ab_Paz-Ares 2019a  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający zintegrowaną analizę danych z 3 badań: <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> . N=54, data odcięcia danych: 31.05.2018 r.                                | Paz-Ares L., Dziadziuszko R., Drilon A. i in., MA14.02 Entrectinib in Patients with <i>ROS1</i> -Positive NSCLC or <i>NTRK</i> Fusion-Positive Solid Tumors with CNS Metastases, <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2019, 14 (suppl_10): S305                                                  |
| ab_Rangaraju 2017  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający analizę danych przedklinicznych i danych z badań 1 fazy. N=119 (w tym 24 chorych z fuzją <i>NTRK</i> , <i>ROS1</i> lub <i>ALK</i> ), data odcięcia danych: 7 marca 2016 r.  | Rangaraju S., Farago A., Heym K.M. i in., P14.19 Preclinical and clinical efficacy of entrectinib in primary and metastatic brain tumors harboring <i>NTRK</i> , <i>ROS1</i> , or <i>ALK</i> gene fusions, <i>Neuro-oncology</i> 2017, 19 (suppl_3): iii106-iii106                              |
| ab_Rangaraju 2017a | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający analizę danych pochodzących od chorych pediatrycznych wykazujących fuzję genu <i>NTRK</i> , znajdujących się w bazach szpitala St.Jude i bazach Uniwersytetu Michigan. N=24 | Rangaraju S., Li G., Christiansen J. i in., Pediatric phase 1/1B study of entrectinib in patients with primary brain tumors, neuroblastoma, and <i>NTRK</i> , <i>ROS1</i> , or <i>alk</i> fusions, <i>Neuro-Oncology</i> 2017, 19 (suppl_4): iv53                                               |
| ab_Robinson 2019   | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający analizę danych dotyczących chorych biorących udział w badaniu <i>STARTRK-NG</i> . N=29, data odcięcia danych: 10.2018 r.                                                    | Robinson G.W., Gajjar A.J., Gauvain K.M. i in., Phase 1/1B trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019, 37(suppl_15): 10009-10009 |
| ab_Robinson 2019a  | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający analizę danych dotyczących chorych biorących udział w badaniu <i>STARTRK-NG</i> . N=29, data odcięcia danych: 31.10.2018 r.                                                 | Robinson G., Desai A., Gauvain K. i in., Entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including primary CNS tumors, <i>Neuro-Oncology</i> 2019, 21 (suppl_6): vi186                                                                                        |
| ab_Robinson 2020   | Niewłaściwa metodyka | Brak dodatkowych wyników względem pełnotekstowej publikacji Desai 2022                                                                                                                           | Robinson G., Desai A., Basu E., i in., Entrectinib in recurrent or refractory solid tumors including primary CNS tumors: Updated data in children and adolescents, <i>Neuro-Oncology</i> 2020 22: SUPPL 3 (iii344)                                                                              |
| ab_Rolfo 2019      | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający zintegrowaną analizę danych z 3 badań: <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> , opracowanie wtórne. N=54, data odcięcia danych: 30.10.2018 r.            | Rolfo C., Dziadziuszko R., Doebele R.C. i in., Updated efficacy and safety of entrectinib in patients with <i>NTRK</i> fusion-positive tumors: Integrated analysis of <i>STARTRK-2</i> , <i>STARTRK-1</i> and <i>ALKA-372-001</i> , <i>Annals of Oncology</i> 2019, 30 (suppl_9): ix25          |
| ab_Siena 2015      | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający dane pochodzące z dwóch badań                                                                                                                                               | Siena S., Drilon A.E., Sai-Hong Qu I., i in., Entrectinib (RXDX-101), an oral pan-Trk, <i>ROS1</i> , and <i>ALK</i> inhibitor in patients with                                                                                                                                                  |

| Nazw                | Powód wykluczenia     | Komentarz                                                                                                                                                     | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                       | I fazy. Data odcięcia danych: 31.05.2015 r.                                                                                                                   | advanced solid tumors harboring gene rearrangements, European Journal of Cancer 2015, 51: S724-S725                                                                                                                                                                        |
| ab_Siena 2019       | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt zawierający zintegrowaną analizę danych z 3 badań: ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2, opracowanie wtórne. N=54, data odcięcia danych: 31.05.2018 r. | Siena S., Demetri G., Doebele R. i in., Entrectinib in NTRK-fusion positive gastrointestinal cancers: Integrated analysis of patients enrolled in three trials (STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001), Annals of Oncology 2019, 30 (suppl_4): iv134                      |
| ab_Siena 2019a      | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt zawierający zintegrowaną analizę danych z 3 badań: ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2, opracowanie wtórne. N=54, data odcięcia danych: 31.05.2018 r. | Siena S., Doebele R.C., Tsang Shaw A. i in., Efficacy of entrectinib in patients (pts) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases: Integrated analysis from three clinical trials, Journal of Clinical Oncology 2019, 37:15_suppl: 3017-3017            |
| ab_Siena 2019b      | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt zawierający zintegrowaną analizę danych z 3 badań: ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2, opracowanie wtórne. N=54, data odcięcia danych: 31.05.2018 r. | Siena S., Demetri G., Doebele R.C., i in., Entrectinib in NTRK Fusion-Positive Gastrointestinal Cancers: Integrated Analysis of Patients Enrolled in Three Trials (ALKA-372-001, STARTRK-1 and STARTRK-2), Annals of Oncology 2019:30                                      |
| ab Springfield 2020 | Niewłaściwa metodyka  | Brak dodatkowych wyników względem pełnotekstowej publikacji Demetri 2022                                                                                      | Springfield C., Blakely C., Le Tourneau C., i in., Entrectinib in NTRK fusion-positive breast cancer: Integrated analysis of patients enrolled in STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001, Oncology Research and Treatment 2020 43 Supplement 4 (160)                        |
| ab_Tysarowski 2018  | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt analizujący metodę wykrywania fuzji genu NTRK                                                                                                        | Tysarowski A., Wagrodzki M., Seliga K., i in., STARTRK-2 basket trial for TRK, ROS1 and ALK fusions in cancer patients treated in a single institution, Virchows Archiv (2018) 473 (Suppl 1):S1-S340                                                                       |
| ab Vijay Desai 2018 | Niewłaściwa metodyka  | Abstrakt zawierający dane pochodzące z badania STARTRK-NG. N=16                                                                                               | Vijay Desai A., Brodeur G.M., Foster J. i in., Phase 1 study of entrectinib (RXDX-101), a TRK, ROS1, and ALK inhibitor, in children, adolescents, and young adults with recurrent or refractory solid tumors, Journal of Clinical Oncology 2018, 36(15_suppl): 10536-10536 |
| ab_Wang 2018        | Niewłaściwa populacja | Abstrakt zawierający dane dotyczące chińskich chorych z NDRPz różnymi mutacjami, spośród których nie wykryto fuzji genu NTRK                                  | Wang W., Xu C., Zhu, Y. i in., P2.03-09 The Real World of NTRK Fusion Data in the Chinese Lung Cancer Populations: A Multicenter Study, Journal of Thoracic Oncology 2018, 13 (suppl_10): S719                                                                             |
| ab_Wolf 2020        | Niewłaściwa metodyka  | Brak dodatkowych wyników względem pełnotekstowej publikacji Demetri 2022                                                                                      | Wolf J., Liu S.V., Paz-Ares L., i in., Entrectinib in NTRK fusion-positive sarcoma: Integrated analysis of patients enrolled in STARTRK-2, STARTRK-1 and                                                                                                                   |

| Nazw              | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                                     | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                         |                                                                                                                                                               | ALKA-372-001, Oncology Research and Treatment 2020 43 Supplement 4 (34)                                                                                                                                                                                                                             |
| ab_Yamashiro 2020 | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt opisujący częstość występowania fuzji genu <i>NTRK</i> w populacji chińskich chorych z nowotworem jelita grubego                                     | Yamashiro Y., Saito T., i in., <i>NTRK</i> fusion in Japanese colorectal adenocarcinomas, <i>Modern Pathology</i> 2020 33 :3 (804 - 805)                                                                                                                                                            |
| Anonymous 2020    | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt zawierający zintegrowaną analizę danych pochodzących z 3 badań: <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> , opracowanie wtórne. N=54 | Anonymous, Entrectinib Effective across <i>NTRK</i> Fusion-Positive Cancers, <i>Cancer Discov.</i> 2019;9(1):OF4. doi:10.1158/2159-8290.CD-NB2018-156                                                                                                                                               |
| Assi 2020         | Niewłaściwa metodyka    | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook                                                                                 | Assi T., Rassy E., Nassereddine H., i in., TRK inhibition in soft tissue sarcomas: A comprehensive review, <i>Semin Oncol.</i> 2020;47(1):73-84                                                                                                                                                     |
| Attwa 2018        | Niewłaściwa metodyka    | Opracowanie wtórne dotyczące omówienia mechanizmu działania i metabolizmu entrektynibu                                                                        | Attwa M.W., Kadi A.A., Alrabiah H., Darwish H.W., LC-MS/MS reveals the formation of iminium and quinone methide reactive intermediates in entrectinib metabolism: In vivo and in vitro metabolic investigation, <i>J Pharm Biomed Anal.</i> 2018;160:19-30                                          |
| Cameron 2022      | Niewłaściwa populacja   | Brak dodatkowych wyników względem pełnotekstowej publikacji Demetri 2022                                                                                      | Cameron LB., Hitchen N., Chandran E. i in. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2022, Issue 1                                                                                       |
| Carlson 2022      | Niewłaściwa metodyka    | Brak dodatkowych wyników względem pełnotekstowej publikacji Demetri 2022                                                                                      | Carlson JJ., Italiano A., Brose MS. i in. Comparative effectiveness of larotrectinib and entrectinib for TRK fusion cancer. <i>Am J Manag Care.</i> 2022; 28(2 Suppl):S26–32                                                                                                                        |
| Chu 2020_b        | Niewłaściwa interwencja | Artykuł zawierający dane dotyczące chorych z guzami tarczycy, spośród których 1 chory leczony był entrektynibem. N=11                                         | Chu, Y., Dias-Santagata, D., Farahani, A.A., i in., Clinicopathologic and molecular characterization of <i>NTRK</i> -rearranged thyroid carcinoma (NRTC). <i>Mod Pathol</i> (2020)                                                                                                                  |
| De Braud 2014     | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt mający na celu porównanie skuteczności różnych dawek entrektynibu. N=17                                                                              | De Braud F.D., Pilla L., Niger M., i in., Phase 1 open label, dose escalation study of RDX101, an oral pan-trk, <i>ROS1</i> , and ALK inhibitor, in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , Volume 32, Issue 15_suppl        |
| De Braud 2015     | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt zawierający analizę danych dotyczących chorych z fuzją genu: <i>NTRK</i> , <i>ROS1</i> , ALK, biorących udział w badaniu <i>ALKA-372-001</i> . N=31  | De Braud F.D., Niger M., Damian S., i in., <i>ALKA-372-001</i> : First-in-human, phase I study of entrectinib – an oral pan-trk, <i>ROS1</i> , and ALK inhibitor – in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 33, 2517-2517. |

| Nazw                  | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                                                                                                                                      | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Delgado 2021          | Niewłaściwa metodyka | Brak dodatkowych wyników względem pełnotekstowej publikacji Demetri 2022                                                                                                                                       | Delgado J., Pean E., Melchiorri D. i in. The European Medicines Agency review of entrectinib for the treatment of adult or paediatric patients with solid tumours who have a neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusions and adult patients with non-small-cell lung cancer harbouring <i>ROS1</i> rearrangements. <i>ESMO Open</i> . 2021; 6(2):100087.                            |
| Demetri 2022_korekta  | Niewłaściwa metodyka | Korekta, w której nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa                                                                                                                           | Demetri GD., De Braud F., Drilon A. i in. Correction: Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients with <i>NTRK</i> Fusion-Positive Solid Tumors. <i>Clin Cancer Res</i> . 2022;28(10):2196.                                                                                                                                                          |
| Doebele 2019          | Niewłaściwa metodyka | Artykuł zawierający zintegrowaną analizę danych pochodzących z 3 badań: <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> . N=54, data odcięcia danych: 31.05.2018 r.                                  | Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., i in., Entrectinib in patients with advanced or metastatic <i>NTRK</i> fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials [published correction appears in <i>Lancet Oncol</i> . 2020 Feb;21(2):e70] [published correction appears in <i>Lancet Oncol</i> . 2020 Jul;21(7):e341]. <i>Lancet Oncol</i> . 2020;21(2):271-282 |
| Drilon 2017           | Niewłaściwa metodyka | Artykuł zawierający zintegrowaną analizę danych pochodzących z 2 badań: <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , łącznie dla chorych z obecnością fuzji genów <i>NTRK</i> , <i>ROS1</i> lub <i>ALK</i> . N=119 | Drilon A., Siena S., Ou S.I. i in., Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, <i>ROS1</i> , and <i>ALK</i> Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials ( <i>ALKA-372-001</i> and <i>STARTRK-1</i> ), <i>Cancer Discov</i> . 2017;7(4):400-409                                                                                                        |
| Fischer 2020          | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook                                                                                                                                  | Fischer H., Ullah M., de la Cruz C.C., i in., Entrectinib, a TRK/ <i>ROS1</i> inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein, <i>Neuro-Oncology</i> , Volume 22: 6, June 2020, 819–829                                                                                                             |
| Frampton 2021         | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny                                                                                                                                                                                      | Frampton JE. Entrectinib: A Review in <i>NTRK+</i> Solid Tumours and <i>ROS1+</i> NSCLC. <i>Drugs</i> . 2021;81(6):697–708.                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Frampton 2021_korekta | Niewłaściwa metodyka | Korekta do wykluczonego przeglądu                                                                                                                                                                              | Frampton JE. Correction to: Entrectinib: A Review in <i>NTRK+</i> Solid Tumours and <i>ROS1+</i> NSCLC. <i>Drugs</i> . 2021;81(10):1239.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Galot 2018            | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt zawierający analizę danych pochodzących z badania EORTC 1559-HNCG, analizującego działanie afatynibu, palbocyklibu, niraparibu i intrektynibu u                                                       | Galot R., Licitra L.F., Le Tourneau Ch., i in., EORTC 1559-HNCG: A pilot study of personalized biomarker-based treatment strategy or immunotherapy in patients with recurrent/metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) -                                                                                                                                      |



| Nazw                  | Powód wykluczenia     | Komentarz                                                                      | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                       | chorych z nowotworem płaskonabłonkowym głowy i szyi, część z fuzją <i>NTRK</i> | "UPSTREAM", Journal of Clinical Oncology 36(15_suppl):TPS6095-TPS6095                                                                                                                                                                                                 |
| Garcia-Foncillas 2022 | Niewłaściwa metodyka  | Brak dodatkowych wyników względem pełnotekstowej publikacji Demetri 2022       | Garcia-Foncillas J., Bokemeyer C., Italiano A. i in. Indirect Treatment Comparison of Larotrectinib versus Entrectinib in Treating Patients with TRK Gene Fusion Cancers. Cancers, 2022;14(7):1793.                                                                   |
| Guo 2019              | Niewłaściwa metodyka  | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook  | Guo Y., Cao R., Zhang X. i in., Recent Progress in Rare Oncogenic Drivers and Targeted Therapy For Non-Small Cell Lung Cancer, Onco Targets Ther. 2019, 12: 10343-10360                                                                                               |
| Harada 2022           | Niewłaściwa metodyka  | Przegląd niesystematyczny                                                      | Harada G., Drilon A., TRK inhibitor activity and resistance in TRK fusion-positive cancers in adults., Cancer Genet. 2022; 264-265:33-39                                                                                                                              |
| Hibar 2022            | Niewłaściwa populacja | Brak wyników dla podgrupy chorych leczonych ENT                                | Hibar D. P., Demetri G. D., Peters S. i in. Real-world survival outcomes in patients with locally advanced or metastatic <i>NTRK</i> fusion-positive solid tumors receiving standard-of-care therapies other than targeted TRK inhibitors, PLoS One. 2022; 17(8):1-16 |
| Iannantuono 2022      | Niewłaściwa populacja | Brak wyników dla podgrupy chorych leczonych ENT                                | Iannantuono G. M., Rioldino S., Sganga S. i in., <i>NTRK</i> Gene Fusions in Solid Tumors and TRK Inhibitors: A Systematic Review of Case Reports and Case Series., J. Pers. Med. 2022; 12:1-18                                                                       |
| Iannantuono 2022a     | Niewłaściwa populacja | Brak wyników dla podgrupy chorych leczonych ENT                                | Iannantuono G. M., Torino F., Rosenfeld R. i in., The Role of Histology-Agnostic Drugs in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer., Int. J. Mol. Sci. 2022, 23:1-26                                                                          |
| Jørgensen 2019        | Niewłaściwa metodyka  | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook  | Jørgensen J.T., Site-agnostic biomarker-guided oncology drug development, Expert Rev Mol Diagn. 2020, 20(6): 583-592                                                                                                                                                  |
| Kummar 2018           | Niewłaściwa metodyka  | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook  | Kummar S., Lassen U.N., TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy, Target Oncol. 2018, 13(5): 545-556                                                                                                                                                   |
| Lassen 2019           | Niewłaściwa metodyka  | Artykuł poglądowy                                                              | Lassen U., Entrectinib for <i>ROS1</i> fusion-positive NSCLC and <i>NTRK</i> fusion-positive solid tumours, Lancet Oncol. 2020, 21(2): 193-194                                                                                                                        |
| Lavacchi 2020         | Niewłaściwa metodyka  | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook  | Lavacchi D., Roviello G., D'Angelo A., Tumor-Agnostic Treatment for Cancer: When How is Better than Where, Clin Drug Investig. 2020, 40(6): 519-527                                                                                                                   |
| Lee 2015              | Niewłaściwa metodyka  | Artykuł dotyczący częstości występowania fuzji genu                            | Lee S.J., Li G.G., Kim S.T. i in., <i>NTRK1</i> rearrangement in colorectal cancer patients: evidence for actionable target using patient-                                                                                                                            |

| Nazw           | Powód wykluczenia          | Komentarz                                                                                                                                                         | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                            | <i>NTRK</i> w analizowanej podgrupie chorych                                                                                                                      | derived tumor cell line, <i>Oncotarget</i> 2015, 6(36): 39028-39035                                                                                                                                                                                                                              |
| Lee 2020       | Niewłaściwa metodyka       | Przegląd niesystematyczny                                                                                                                                         | Lee J., Park S., Jung H. A. i in., Evaluating entrectinib as a treatment option for non-small cell lung cancer., <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2020; 21(16):1935-1942                                                                                                                         |
| Liu 2022       | Niewłaściwa metodyka       | Przegląd niesystematyczny                                                                                                                                         | Liu F., Wei Y., Zhang H. i in., <i>NTRK</i> Fusion in Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Therapy, and TRK Inhibitor Resistance., <i>Front Oncol.</i> 2022; 12:1-16                                                                                                                           |
| Martineau 2022 | Niewłaściwa populacja      | Brak wyników dla podgrupy chorych z <i>NTRK</i>                                                                                                                   | Martineau C., Turcotte M. K., Otis N. i in., Management of adverse events related to first-generation tyrosine receptor kinase inhibitors in adults: a narrative review., <i>Support Care Cancer.</i> 2022; 30(12):10471-10482                                                                   |
| Mercier 2022   | Niewłaściwe punkty końcowe | Badanie dotyczące oceny farmakokinetyki                                                                                                                           | Mercier F., Djebli N., González-Sales M. i in., Efficacy and safety exposure-response analyses of entrectinib in patients with advanced or metastatic solid tumors., <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2022; 89(3):363-372                                                                      |
| Osman 2022     | Niewłaściwa metodyka       | Przegląd niesystematyczny                                                                                                                                         | Osman H. M., Tuncbilek M., Entrectinib: A New Selective Tyrosine Kinase Inhibitor Approved for the Treatment of Pediatric and Adult Patients with <i>NTRK</i> Fusionpositive, Recurrent or Advanced Solid Tumors., <i>Curr Med Chem.</i> 2022; 29(15):2602-2616                                  |
| Patel 2020     | Niewłaściwa metodyka       | Abstrakt zawierający zintegrowaną analizę danych z 3 badań: <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> . N=74, data odcięcia danych: 31.10.2018 r. | Patel M., Siena S., Demetri G. i in., O-3 Efficacy and safety of entrectinib in <i>NTRK</i> fusion-positive gastrointestinal cancers: Updated integrated analysis of three clinical trials ( <i>STARTRK-2</i> , <i>STARTRK-1</i> and <i>ALKA-372-001</i> ), <i>Annals of Oncology</i> 31:232-233 |
| Paz-Ares 2021  | Niewłaściwa metodyka       | Brak dodatkowych wyników względem pełnotekstowej publikacji Desai 2022                                                                                            | Paz-Ares L., Barlesi F., Siena S. i in., Patient-reported outcomes from <i>STARTRK-2</i> : a global phase II basket study of entrectinib for <i>ROS1</i> fusion-positive non-small-cell lung cancer and <i>NTRK</i> fusion-positive solid tumours., <i>ESMO Open.</i> 2021; 6(3):100113          |
| Qin 2022       | Niewłaściwa metodyka       | Przegląd niesystematyczny                                                                                                                                         | Qin H., Patel M. R., The Challenge and Opportunity of <i>NTRK</i> Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer., <i>Int J Mol Sci.</i> 2022; 23(6):1-13                                                                                                                                              |
| Ratti 2021     | Niewłaściwa metodyka       | Przegląd niesystematyczny                                                                                                                                         | Ratti M., Grizzi G., Passalacqua R. i in., <i>NTRK</i> fusions in colorectal cancer: clinical meaning and future perspective, <i>Expert Opin Ther Targets.</i> 2021; 25(8):677-683                                                                                                               |

| Nazw                                                                                          | Powód wykluczenia    | Komentarz                                                                                            | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rolfo 2015                                                                                    | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook                        | Rolfo C., Ruiz R., Giovannetti E. i in., Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor, Expert Opin Investig Drugs. 2015, 24(11): 1493-1500                                                                                                                                                   |
| Roth 2020                                                                                     | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook                        | Roth J.A., Carlson J.J., Xia F. i in., The Potential Long-Term Comparative Effectiveness of Larotrectinib and Entrectinib for Second-Line Treatment of TRK Fusion-Positive Metastatic Lung Cancer, J Manag Care Spec Pharm. 2020, 1-6                                                                  |
| Sartore-Bianchi 2020                                                                          | Niewłaściwa metodyka | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook                        | Sartore-Bianchi A., Pizzutilo E.G., Marrapese G. i in., Entrectinib for the treatment of metastatic NSCLC: safety and efficacy, Expert Rev Anticancer Ther. 2020, 20(5): 333-341                                                                                                                       |
| Sartore-Bianchi 2022                                                                          | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny                                                                            | Sartore-Bianchi A., Agostara A. G., Patelli G. i in., Application of histology-agnostic treatments in metastatic colorectal cancer., Dig Liver Dis. 2022; 54(10):1291-1303                                                                                                                             |
| Wang 2021                                                                                     | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny                                                                            | Wang L., Wang W., Safety and efficacy of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer (Review)., Oncol Rep. 2021; 45(1):13-28                                                                                                                                   |
| Xu 2020                                                                                       | Niewłaściwa metodyka | Artykuł opisujący wykrywanie fuzji genu <i>NTRK</i> u chorych z guzami ślinianek oraz bez tych guzów | Xu B., Haroon Al Rasheed M.R., Antonescu C.R., i in., Pan-Trk immunohistochemistry is a sensitive and specific ancillary tool for diagnosing secretory carcinoma of the salivary gland and detecting ETV6- <i>NTRK3</i> fusion, Histopathology. 2020;76(3):375-382. doi:10.1111/his.13981              |
| <b>Badania wykluczone – aktualizacja przeglądu systematycznego</b>                            |                      |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Jain 2023                                                                                     | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt konferencyjny do przeglądu literatury w którym nie opisano wyników                          | Jain D., Diawara K., Tamminina D., i in., SA20 The Potential of Real-World Evidence to Complement Basket Trials for Tissue Agnostic Drugs Targeting Neurotrophic Tropomyosin-Related Kinase Gene Fusions, Value in Health 2023; 26(6):S400-S401                                                        |
| <b>Badania wykluczone – przegląd systematyczny dla opisów pojedynczych i serii przypadków</b> |                      |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ab_Goulding 2021                                                                              | Niewłaściwa metodyka | Abstrakt, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.         | Goulding E., Morreau P., De Silva M., i in., NEUROTROPHIC TYROSINE KINASE RECEPTOR-1 (NTRK-1) REARRANGED CERVICAL SARCOMA WITH FIBROSARCOMA LIKE MORPHOLOGY PRESENTING IN A 13-YEAR-OLD MANAGED WITH A NEO-ADJUVANT TRK-INHIBITOR AND SURGICAL EXCISION, Int J Gynecol Cancer 2021;31(Suppl 4):A1–A153 |



| Nazw             | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                           | Referencja                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ab Lanman 2021   | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.                                                        | Lanman T., Hayden M., Bui N., Nagpal S., A case of isolated leptomeningeal progression in a patient with NTRK Fusion+Uterine Sarcoma, Neurology 2021;96:15 SUPPL 1                                                           |
| ab_Larkin 2020   | Niewłaściwa interwencja | ENT stosowano z równoczesną radioterapią, podano jedynie informację o rozpoczęciu terapii, bez wskazania oceny skuteczności i czasu trwania terapii | Larkin T., Woodworth D., Aggressive cerebellar high grade glioma with TPM3-NTRK1 fusion, ASPHO Conference Paper and Poster Index. Pediatr Blood Cancer, 2020; Poster 623:S162                                                |
| ab_Lazow 2022    | Niewłaściwa metodyka    | Chory otrzymał ENT w ramach badania <i>STARTRK-2</i> - wyniki uwzględniono w wynikach z badania klinicznego                                         | Lazow M.A., Mathew M., Salloum R., i in., HGG-24. NTRK-REARRANGED INFANTILE GLIOMAS OF SUPRASELLAR/OPTIC PATHWAY ORIGIN, Neuro Oncol. 2022; 24(Suppl 1): i65–i66                                                             |
| ab Morales 2020  | Niewłaściwa metodyka    | Chory otrzymał ENT w ramach badania <i>STARTRK-2</i> - wyniki uwzględniono w wynikach z badania klinicznego                                         | Morales E., Whipple N., Linscott L., i in., INTRASPINAL GANGLIOGLIOMA IN A CHILD WITH ROSS SYNDROME: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW, ASPHO Conference Paper and Poster Index. Pediatr Blood Cancer, 2020; Poster 610:S155 |
| ab_Reddy 2021    | Niewłaściwa interwencja | Nie wskazano jakie leczenie otrzymał chory                                                                                                          | Reddy A.C., Reddy K.S., A case of NTRK-rearranged Spindle cell tumor in a Pediatric patient, Am J Clin Pathol 2021;156:S143                                                                                                  |
| ab Vernadou 2021 | Niewłaściwa metodyka    | Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono szczegółowego opisu przypadków chorych z potwierdzoną obecnością fuzji NTRK                      | Vernadou A., Argyrakos T., Papadopoulou E., i in., BIOM-16. NTRK (NEUROTROPHIC TYROSINE RECEPTOR KINASE) FUSIONS IN GLIOMA PATIENTS: A PROMISING MOLECULAR TARGET? Neuro Oncol. 2021; 12;23(Suppl 6):vi13                    |
| Bai 2022         | Niewłaściwa interwencja | Chory nie stosował ENT                                                                                                                              | Bai C., Zhang L., Wang Y., i in., A novel TMTC2-NTRK3 fusion in undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2022;148(10):2933-2937                                                             |
| Bonvini 2021     | Niewłaściwa populacja   | Chory bez fuzji NTRK                                                                                                                                | Bonvini P., Rossi E., Zin A., i in., Case Report: Circulating Tumor Cells as a Response Biomarker in ALK-Positive Metastatic Inflammatory Myofibroblastic Tumor. Front Pediatr. 2021;9:652583                                |
| Dahl 2021        | Niewłaściwa interwencja | Chory nie stosował ENT                                                                                                                              | Dahl N.A., Donson A.M., Sanford B., i in., NTRK Fusions Can Co-Occur With H3K27M Mutations and May Define Druggable Subclones Within Diffuse Midline Gliomas. J Neuropathol Exp Neurol. 2021;80(4):345-353                   |
| Dupuis 2020      | Niewłaściwa metodyka    | Chory otrzymał ENT w ramach badania <i>STARTRK-2</i> - wyniki uwzględniono w                                                                        | Dupuis M., Shen Y., Curcio C., i in., Successful treatment of lipofibromatosis-like neural tumor of the lumbar spine with an                                                                                                 |

| Nazw           | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                                           | Referencja                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                         | wynikach z badania klinicznego                                                                                                                                      | NTRK-fusion inhibitor. Clin Sarcoma Res. 2020;10:14                                                                                                                                                                                                    |
| Fadel 2023     | Niewłaściwa populacja   | W abstrakcie konferencyjnym nie wskazano czy chory miał guza z potwierdzoną obecnością fuzji NTRK, nie wskazano jakie mutacje występowały u chorego                 | Fadel R., Tabbara J., Huml A., i in., Hyponatremia and hypokalemia with Entrectinib therapy: A case of possible nephrogenic diabetes insipidus. Journal of Onco-Nephrology. 2023;7(2):74-78                                                            |
| Giustini 2022  | Niewłaściwa populacja   | Chory bez fuzji NTRK                                                                                                                                                | Giustini N.P., Oh H., Eaton K.D., Development of Neuropathic Arthropathy With Entrectinib: Case Report. JTO Clin Res Rep. 2022;3(11):100419                                                                                                            |
| Hanf 2021      | Niewłaściwa metodyka    | Chory otrzymał ENT w ramach badania <i>STARTRK-2</i> - wyniki uwzględniono w wynikach z badania klinicznego                                                         | Hanf D., Heining C., Laaber K., i in., Response to Cabozantinib Following Acquired Entrectinib Resistance in a Patient With ETV6-NTRK3 Fusion-Positive Carcinoma Harboring the NTRK3G623R Solvent-Front Mutation. JCO Precis Oncol. 2021;5:PO.20.00278 |
| Medford 2023   | Niewłaściwa interwencja | Chory nie stosował ENT                                                                                                                                              | Medford A.J., Oshry L., Boyraz B., i in., TRK inhibitor in a patient with metastatic triple-negative breast cancer and NTRK fusions identified via cell-free DNA analysis. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231152844                               |
| Mortensen 2021 | Niewłaściwa interwencja | Chory nie stosował ENT                                                                                                                                              | Mortensen L., Ordulu Z., Dagogo-Jack I., i in., Locally Recurrent Secretory Carcinoma of the Breast with NTRK3 Gene Fusion. Oncologist. 2021;26(10):818-824                                                                                            |
| Otsu 2022      | Niewłaściwa populacja   | Chory bez fuzji NTRK                                                                                                                                                | Otsu Y., Kata Y., Takayasu H., i in., Entrectinib-Induced Heart Failure in a Patient With Metastatic Lung Adenocarcinoma: A Case Report. Cureus. 2022 Dec 4;14(12):e32174                                                                              |
| Singh 2021     | Niewłaściwa populacja   | Opis serii przypadków w którym przedstawiono dane dotyczące leczenia dla 2 chorych bez fuzji NTRK. Nie przedstawiono informacji dla chorych z obecnością fuzji NTRK | Singh H., Li Y.Y., Spurr L.F., i in., Molecular Characterization and Therapeutic Targeting of Colorectal Cancers Harboring Receptor Tyrosine Kinase Fusions. Clin Cancer Res. 2021;27(6):1695-1705                                                     |
| Suzuki 2022    | Niewłaściwa metodyka    | Chory otrzymał ENT w ramach badania <i>STARTRK-2</i> - wyniki uwzględniono w wynikach z badania klinicznego                                                         | Suzuki K., Harada H., Takeda M., i in., Clinicopathological investigation of secretory carcinoma cases including a successful treatment outcome using entrectinib for high-grade transformation: a case report. BMC Med Genomics. 2022;15(1):6         |
| Treis 2022     | Niewłaściwa populacja   | Chory bez fuzji NTRK                                                                                                                                                | Treis D., Umapathy G., Fransson S., i in., Sustained Response to Entrectinib in an                                                                                                                                                                     |

| Nazw            | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                                       | Referencja                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                         |                                                                                                                                                                 | Infant With a Germline ALKAL2 Variant and Refractory Metastatic Neuroblastoma With Chromosomal 2p Gain and Anaplastic Lymphoma Kinase and Tropomyosin Receptor Kinase Activation. JCO Precis Oncol. 2022;6:e2100271.                                     |
| Valenciaga 2021 | Niewłaściwa metodyka    | Chory otrzymał ENT w ramach badania <i>STARTRK-2</i> - wyniki uwzględniono w wynikach z badania klinicznego, badanie dotyczyło stosowania LARO w kolejnej linii | Valenciaga A., Iwenofu O.H., Tinoco G., Larotrectinib in a Patient With Advanced Pleomorphic Liposarcoma of the Uterus. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(7):775-779                                                                                       |
| Wagner 2021     | Niewłaściwa interwencja | Chory nie stosował ENT                                                                                                                                          | Wagner F., Greim R., Krebs K., i in., Characterization of an ETV6-NTRK3 rearrangement with unusual, but highly significant FISH signal pattern in a secretory carcinoma of the salivary gland: a case report. Diagn Pathol. 2021;16(1):73                |
| Wang 2022       | Niewłaściwa interwencja | Choremu podano terapię skojarzoną ozymertynib z ENT (600 mg/d). Zgodnie z zapisami ChPL ENT należy stosować w monoterapii                                       | Wang J.L., Wang L.S., Zhu J.Q., i in., Survival benefit of combinatorial osimertinib rechallenge and entrectinib in an EGFR-mutant NSCLC patient with acquired LMNA-NTRK1 fusion following osimertinib resistance. Respirol Case Rep. 2022;10(11):e01054 |
| Yu 2023         | Niewłaściwa interwencja | Chory nie otrzymał ENT                                                                                                                                          | Yu Q.X., Zhao W.J., Wang H.Y., i in., Case Report: Identification of a novel NTRK3-AJUBA fusion co-existing with ETV6-NTRK3 fusion in papillary thyroid carcinoma. Front Oncol. 2023 Apr 28;13:1123812                                                   |

## 10.13. Skale oceny jakości badań

**Tabela 52.**  
**Kryteria Cook**

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

**Tabela 53.**  
**Skala AMSTAR 2**

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

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

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

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

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

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

**Tabela 54.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

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

**Tabela 55.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

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

**Tabela 56.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

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



| Domena                                              | Zakres oceny<br>(informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)                                                                                                                                                                              | Ocena ryzyka                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wybiórcze raportowanie                              | Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niejasne</li> </ul> |
| <b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                              |
| Inne źródła błędów                                  | <p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niejasne</li> </ul> |

**Tabela 57.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii1**

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










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

**Tabela 60.**  
 **Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

| Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr                                                                                          | Zadanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tak/Nie<br>wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 1.                                                                                          | Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul> | Tak, rozdział 3                                                                                                                                          |
| 2.                                                                                          | Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tak, rozdział 3.6.1                                                                                                                                      |
| 3.                                                                                          | Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tak, rozdział 4.3                                                                                                                                        |
| 4.                                                                                          | Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Tak, rozdziały 3.6.2                                                                                                                                     |
| 5.                                                                                          | Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tak, rozdziały 3.4, 10.4 i 10.510.5                                                                                                                      |
| 6.                                                                                          | Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tak, rozdziały 3.6 i 10.1210.10                                                                                                                          |
| 7.                                                                                          | Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                          |
| 7.1                                                                                         | Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej                                                                                                                                                                                                                                              | Tak, rozdziały 10.8 i 10.910.8                                                                                                                           |
| 7.2                                                                                         | Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tak, rozdziały 10.8 i 10.910.8                                                                                                                           |
| 7.3                                                                                         | Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tak, rozdziały 10.8 i 10.910.8                                                                                                                           |
| 7.4                                                                                         | Charakterystyki grupy osób badanych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tak, rozdziały 10.8 i 10.910.8                                                                                                                           |

| <b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nr</b>                                                                                          | <b>Zadanie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Tak/Nie</b><br>wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 7.5                                                                                                | Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Tak, rozdziały 10.8 i 10.9.10.8                                                                                                                                 |
| 7.6                                                                                                | Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tak, rozdziały 10.8 i 10.9.10.8                                                                                                                                 |
| 7.7                                                                                                | Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Tak, rozdziały 10.8 i 10.9.10.8                                                                                                                                 |
| 7.8                                                                                                | Wskazania źródeł finansowania badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tak, rozdziały 10.8 i 10.9.10.8                                                                                                                                 |
| 8.                                                                                                 | Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej                                                                                                                                                                           | Tak, rozdziały 4, 5, 6, 10.1, 10.2 i 10.3                                                                                                                       |
| 9.                                                                                                 | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) | Tak, rozdział 5.4                                                                                                                                               |

## 11. Spis tabel

|                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....                                                                                                                                                                                                                         | 25 |
| Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....                                                                                                                                                                                                                         | 38 |
| Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> , <i>STARTRK-NG</i> i publikacji <i>Krebs 2021</i> .....                              | 42 |
| Tabela 4. Czas przeżycia całkowitego (OS) na podstawie zbiorczej analizy wyników badań <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> .....                                                                                                                              | 58 |
| Tabela 5. Częstość występowania zgonów na podstawie zbiorczej analizy wyników badań <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> .....                                                                                                                                 | 60 |
| Tabela 6. <br> .....                                                                                        | 61 |
| Tabela 7. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu na podstawie zbiorczej analizy wyników badań <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> .....                                                                                                        | 63 |
| Tabela 8. Częstość występowania progresji choroby na podstawie zbiorczej analizy wyników badań <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> .....                                                                                                                      | 68 |
| Tabela 9. <br><br> ..... | 70 |
| Tabela 10. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie zbiorczej analizy wyników badań <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> .....                                                                                                                | 75 |
| Tabela 11. Czas trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie zbiorczej analizy wyników badań <i>ALKA-372-001</i> , <i>STARTRK-1</i> , <i>STARTRK-2</i> .....                                                                                                                         | 88 |





---



|                                                                                                                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....                                                                       | 212 |
| Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – aktualizacja .....                                                        | 212 |
| Tabela 46. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....                                                                                        | 213 |
| Tabela 47. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....                                                                                                                 | 214 |
| Tabela 48. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....                                                                                                                        | 216 |
| Tabela 49. Porównanie komparatorów określonych w Analizie problemu decyzyjnego z terapiami stosowanymi przed rozpoczęciem leczenia entrektytibem na podstawie opracowania <i>Krebs 2021</i> ..... | 246 |
| Tabela 50. [REDACTED] .....                                                                                                                                                                       | 253 |
| Tabela 51. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....                                                                                                                         | 255 |
| Tabela 52. Kryteria Cook.....                                                                                                                                                                     | 268 |
| Tabela 53. Skala AMSTAR 2.....                                                                                                                                                                    | 268 |
| Tabela 54. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....                                                                                                                                               | 270 |
| Tabela 55. Ocena jakości danych wg skali NICE.....                                                                                                                                                | 270 |
| Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....                                                                                                                       | 271 |
| Tabela 57. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii1 .....                                                                                                                     | 272 |
| Tabela 58. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....                                                                                                                                  | 273 |
| Tabela 59. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....                                                                                                                                        | 273 |
| Tabela 60. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....                                                                                  | 274 |

---





## 12. Spis rysunków

|                                                                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....                                                                                                | 30  |
| Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja .....                                                                                | 31  |
| Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – przegląd systematyczny dla opisów pojedynczych lub serii przypadków .....                         | 33  |
| Rysunek 4. Odpowiedź na leczenie ENT i wcześniejszą terapię u chorych z udokumentowaną progresją w czasie wcześniejszej terapii .....                                    | 107 |
| Rysunek 5. Odpowiedź na leczenie ENT i wcześniejszą terapię u chorych z brakiem udokumentowanej progresji w czasie wcześniejszej terapii .....                           | 108 |
| Rysunek 6. Odpowiedź na leczenie ENT u chorych bez wcześniejszej terapii.....                                                                                            | 108 |
| Rysunek 7. Czas do przerwania leczenia oraz przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszych terapiach..... | 110 |
| Rysunek 8.  .....                                                                    | 111 |
| Rysunek 9. Wskaźnik GMI u chorych z udokumentowaną progresją choroby po wcześniejszych terapiach .....                                                                   | 113 |
| Rysunek 10. Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR (A), PFS (B) oraz OS (C) .....                                                                                                 | 210 |
| Rysunek 11. Dane demograficzne chorych włączonych do analizy wewnątrz grupowej – CCOD: 31.10.2018 r. (N=71) .....                                                        | 244 |
| Rysunek 12. Dane demograficzne chorych włączonych do analizy wewnątrz grupowej – CCOD: 31.10.2018 r. (N=71) .....                                                        | 244 |
| Rysunek 13.  .....                                                                   | 245 |



## 13. Bibliografia

| Odwołanie       | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACS 2018        | American Cancer Society 2018, Treating Acute Myeloid Leukemia (AML), cancer.org   1.800.227.2345                                                                                                                                                                                                                         |
| APD Rozlytrek®  | Analiza problemu decyzyjnego, Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2023                                                                                                    |
| Blumenthal 2019 | Blumenthal GM., Gong Y., Kehl K. i in. Analysis of time-to-treatment discontinuation of targeted therapy, immunotherapy, and chemotherapy in clinical trials of patients with non-small-cell lung cancer. <i>Annals of Oncology</i> . 2019;30(5):830–8.                                                                  |
| Anagnostou 2017 | Anagnostou V., Yarchoan M., Hansen A.R., i in. Immuno-oncology Trial Endpoints: Capturing Clinically Meaningful Activity. <i>Clin Cancer Res</i> . 2017 September 01; 23(17): 4959–4969                                                                                                                                  |
| Cousin 2014     | Cousin S., Blay J.Y., Bertucci F., i in., Correlation between overall survival and growth modulation index in pre-treated sarcoma patients: a study from the French Sarcoma Group. <i>Ann Oncol</i> . 2013; 24(10):2681-2685                                                                                             |
| Drilon 2018     | Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., i in. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. <i>N Engl J Med</i> 2018;378:731-9.                                                                                                                                                           |
| Laetsch 2018    | Laetsch T.W., DuBois S.G., Mascarenhas L., i in. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring <i>NTRK</i> gene fusions: a multicentre, open-label, phase 1 study. <i>Lancet Oncol</i> . 2018 May ; 19(5): 705–714.                                                                                              |
| Doebele 2019    | Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., i in. Entrectinib in patients with advanced or metastatic <i>NTRK</i> fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. <i>ancet Oncol</i> 2019; 1470-2045(19)30789-2                                                                                  |
| Wu 2014         | Wu G., Diaz A. K., Paugh B. S., i in. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma, <i>Nat Genet</i> 2014;46:444-50                                                                                                                                           |
| Krawczyk 2009   | Krawczyk P., Czekajska-Chehab E., Wojas-Krawczyk K., i in. Molekularne terapie celowane w niedrobnokomórkowym raku płuca. <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> 2009, tom 3, nr 1, 16–26                                                                                                                                       |
| FDA 2018        | Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). December 2018 |
| Korn 2013       | Korn R.L., Crowley J.J., Overview: Progression-Free Survival as an Endpoint in Clinical Trials with Solid Tumors. <i>Clin Cancer Res</i> . 2013 May 15; 19(10): 2607–2612.                                                                                                                                               |
| ChPL Rozlytrek® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozlytrek®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_en.pdf</a> (data dostępu: 10.03.2023 r.)                   |
| Cook 1997       | Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med</i> . 1997 Mar 1;126(5):376-80                                                                                                                                                            |
| CTCAE 2017      | Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017                                                                                                                                                                                                                         |

| Odwołanie                                    | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EMA 2020                                     | European Medicines Agency, Assessment report Rozlytrek®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 10.03.2023 r.)                                                                                                                                                                                     |
| Higgins 2021                                 | Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions   Cochrane Training. (data dostępu: 10.03.2023 r.)                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Jurys 2022                                   | Jurys T., Smółka M., Dzierżawa-Kloza M., i in., EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-PR25 — narzędzia oceniające jakość życia mężczyzn chorujących na nowotwór prostaty, <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2022;8(1):65-72                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Kumar 2016                                   | Kumar H., Fojo T., Mailankody S., An Appraisal of Clinically Meaningful Outcomes Guidelines for Oncology Clinical Trials, <i>JAMA Oncol.</i> 2016; 2(9):1238–1240                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Moher 2009                                   | Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), <a href="http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable">http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)                                                                          |
| Mushti 2018                                  | Mushti S.L., Mulkey F., Sridhara R., Evaluation of Overall Response Rate and Progression-Free Survival as Potential Surrogate Endpoints for Overall Survival in Immunotherapy Trials, <i>Clin Cancer Res</i> 2018; 24(10)                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Musoro 2023                                  | Musoro J.Z., Coens C., Sprangers M.A.G., i in., <i>Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 change scores over time: A synthesis across 21 clinical trials involving nine different cancer types.</i> <i>Eur J Cancer.</i> 2023 May 7;188:171-182                                                                                                                                                                                                                                  |
| Pacheco 2018                                 | Pacheco J.M., Gao D., Smith D., i in., Natural history and factors associated with overall survival in stage IV ALK-rearranged non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2018 Dec 30. pii: S1556-0864(18)33533-0                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Polański 2016                                | Polański J., Chudiak A.K., Rosińczuk J., Kwestionariusze stosowane w ocenie wybranych objawów raka płuca, <i>Medycyna Paliatywna w Praktyce</i> 2016, tom 10, nr 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| RECIST                                       | RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, <a href="http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html">http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Roever 2016                                  | Roever L., Endpoints in Clinical Trials: Advantages and Limitations, <i>Evidence Based Medicine and Practice</i> 2016, 1:2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu |
| Shea 2017                                    | Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Stępień 2014                                 | Stępień R., Wiraszka G., Wrońska I., i in., Stomia jako czynnik determinujący jakość życia chorych leczonych z powodu raka jelita grubego, <i>PROBLEMY PIELĘGNIARSTWA</i> 2014, tom 22, zeszyt nr 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Odwołanie                          | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Formularz NICE                     | Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 12.12.2022 r.)                                        |
| Tinazzi 2013                       | Tinazzi A., Efficacy endpoints in Oncology, Cytel Inc. 2013                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ustawa o refundacji                | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696                                                                                                                                                     |
| Weber 2022                         | Weber H.J., Corson S., Mercier F. i in. Duration of and time to response in oncology clinical trials from the perspective of the estimand framework arXiv; 2022                                                                                                                                                      |
| White-Al Habeeb 2016               | White Al-Habeeb N., Kulasingam V., Diamandis E.P., i in., The Use of Targeted Therapies for Precision Medicine in Oncology. Clin Chem. 2016;62(12):1556-1564.                                                                                                                                                        |
| Władysiuk 2014                     | Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, Onkol. Prak. Klin. 2014; 10(3):138–145                                                                    |
| AOTMiT 2016                        | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016                                                                                                                                                                                                       |
| Yates 2018                         | Yates L.R., Seoane J., Le Tourneau C. i in., The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary, Annals of Oncology 2018, 29: 30–35                                                                                                                                                        |
| <b>Badania włączone do analizy</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 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                                                                                                                                 |
| Demetri 2022_suppl                 | Demetri GD., De Braud F., Drilon A. i in. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With <i>NTRK</i> Fusion-Positive Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2022;28(7):1302–12. Supplement                                                                                           |
| Doebele 2020a                      | Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., i in. Entrectinib in patients with advanced or metastatic <i>NTRK</i> fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol 2020; 21: 271–82. Supplement                                                                                  |
| Desai 2022                         | Desai AV., Robinson GW., Gauvain K. i in. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring <i>NTRK</i> , <i>ROS1</i> , or <i>ALK</i> aberrations ( <i>STARTRK-NG</i> ). Neuro Oncol. 2022;24(10):1776–89.                                                                         |
| Demetri 2022                       | Demetri GD., De Braud F., Drilon A. i in. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With <i>NTRK</i> Fusion-Positive Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2022;28(7):1302–12.                                                                                                      |
| Doebele 2020                       | Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L. i in., Entrectinib in patients with advanced or metastatic <i>NTRK</i> fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials, Lancet Oncol 2020; 21(2): 271-282                                                                                          |
| EMA 2020                           | European Medicines Agency, Assessment report Rozlytrek®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 10.03.2023 r.) |
| Krebs 2021                         | Krebs MG., Blay JY., Le Tourneau C. i in. i in. Inpatient comparisons of efficacy in a single-arm trial of entrectinib in tumour-agnostic indications. ESMO Open. 2021;6(2):100072.                                                                                                                                  |

| Odwołanie                                                                 | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ab konf. Krzakowski 2022                                                  | Krzakowski MJ., Lu S., Cousin S. i in. Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with locally advanced/metastatic <i>NTRK</i> fusion-positive ( <i>NTRK</i> -fp) solid tumors. <i>JCO</i> . 2022;40(16_suppl):3099–3099.                                       |
| Cho 2023                                                                  | Cho B.C., Chiu C.-H., Massarelli E., i in., Updated efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with locally advanced/metastatic <i>NTRK</i> fusion-positive (fp) non-small cell lung cancer (NSCLC), <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2023 41:16_suppl, 9047-9047                    |
| <b>Badania włączone do analizy opisów pojedynczych i serii przypadków</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ab_Bonevski 2021                                                          | Bonevski A., Stepan Giljevic J., Rajacic N., i in., 308 Administration of targeted therapy in children with <i>NTRK</i> rearranged mesenchymal neoplasms <i>Archives of Disease in Childhood</i> 2021;106:A130                                                                                    |
| ab_Kawai 2022                                                             | Kawai K., Hayashi M., Hirota A., i in., P10-6 Report of a case of sigmoid colon cancer simultaneously harboring the <i>BRAF</i> V600E mutation and <i>NTRK3</i> fusion gene, <i>Annals of Oncology</i> 2022, 33(SUPPLEMENT 6):S516                                                                |
| ab_Miyachi 2020                                                           | Miyachi M., Sugitatsu Y., Sugimoto Y., i in., Successful treatment of a novel <i>ARHGEF11-NTRK1</i> fusion gene-positive pediatric spinal cord glioblastoma using entrectinib, a first-generation tropomyosin receptor kinase inhibitor, <i>Pediatric Blood &amp; Cancer</i> 2020; 67(S5):S74-S75 |
| ab_Morisako 2020                                                          | Morisako T., Umebayashi D., Kamata K., i in., HGG-12. A CASE OF PEDIATRIC SPINAL HIGH-GRADE GLIOMA WITH <i>NTRK1</i> GENE FUSION. <i>Neuro-Oncology</i> 2020;22:iii346-iii346.                                                                                                                    |
| Beck 2023                                                                 | Beck O.G., Hardesty M.M., Entrectinib use in a platinum-refractory mucinous ovarian cancer harboring a <i>NTRK3</i> gene fusion. <i>Gynecol Oncol Rep</i> . 2023 Apr 14;47:101187                                                                                                                 |
| Damásio 2022                                                              | Damásio I., Simões-Pereira J., Donato S., i in., Entrectinib in the neoadjuvant setting of anaplastic thyroid cancer: a case report. <i>Eur Thyroid J</i> . 2022;12(1):e220179                                                                                                                    |
| Endo 2022                                                                 | Endo Y., Watanabe T., Saito M., i in., A rare case of recurrent ovarian cancer with <i>TPM3-NTRK1</i> gene rearrangement: A case report. <i>Mol Clin Oncol</i> . 2022;16(4):90                                                                                                                    |
| Ernst 2022                                                                | Ernst M.S., Lysack J.T., Hyrcza M.D., i in., <i>TRK</i> Inhibition with Entrectinib in Metastatic Salivary Secretory Carcinoma (SC): A Case Report. <i>Curr Oncol</i> . 2022;29(6):3933-3939.                                                                                                     |
| Goulding 2021                                                             | Goulding E.A., Morreau P., De Silva M., i in., Case report: <i>NTRK1</i> -rearranged cervical sarcoma with fibrosarcoma like morphology presenting in a 13-year-old managed with a neo-adjuvant <i>TRK</i> -inhibitor and surgical excision. <i>Gynecol Oncol Rep</i> . 2021;37:100845            |
| Grogan 2022                                                               | Grogan P.T., Deming D.A., Helgager J., i in., Entrectinib demonstrates prolonged efficacy in an adult case of radiation-refractory <i>NTRK</i> fusion glioblastoma. <i>Neurooncol Adv</i> . 2022;4(1):vdac046                                                                                     |
| Keddy 2021                                                                | Keddy C., Neff T., Huan J., i in., Mechanisms of targeted therapy resistance in a pediatric glioma driven by <i>ETV6-NTRK3</i> fusion. <i>Cold Spring Harb Mol Case Stud</i> . 2021;7(5):a006109                                                                                                  |
| Kobayashi 2022                                                            | Kobayashi H., Makise N., Shinozaki-Ushiku A., i in., Dramatic response to entrectinib in a patient with malignant peripheral nerve sheath tumor harboring novel <i>SNRNP70-NTRK3</i> fusion gene. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> . 2023;62(1):47-51                                              |
| Kurozumi 2022                                                             | Kurozumi K., Fujii K., Washio K., i in., Response to entrectinib in a malignant glioneuronal tumor with <i>ARHGEF2-NTRK</i> fusion. <i>Neurooncol Adv</i> . 2022;4(1):vdac094                                                                                                                     |

| Odwołanie                             | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lanman 2021                           | Lanman T., Hayden Gephart M., Bui N., i in., Isolated Leptomeningeal Progression in a Patient with NTRK Fusion+ Uterine Sarcoma: A Case Report. Case Rep Oncol. 2021;14(3):1841-1846                                                                                                                   |
| Lazzari 2022                          | Lazzari C., Pecciarini L., Doglioni C., i in., Case report: EML4::NTRK3 gene fusion in a patient with metastatic lung adenocarcinoma successfully treated with entrectinib. Front Oncol. 2022;12:1038774                                                                                               |
| Mayr 2020                             | Mayr L., Guntner A.S., Madlener S., i in., Cerebrospinal Fluid Penetration and Combination Therapy of Entrectinib for Disseminated ROS1/NTRK-Fusion Positive Pediatric High-Grade Glioma. J Pers Med. 2020;10(4):290                                                                                   |
| Meier 2022                            | Meier M.A., Nuciforo S., Coto-Llerena M., i in., Patient-derived tumor organoids for personalized medicine in a patient with rare hepatocellular carcinoma with neuroendocrine differentiation: a case report. Commun Med (Lond). 2022;2:80                                                            |
| Papusha 2021                          | Papusha L., Zaytseva M., Druy A., i in., The experience of successful treatment of ETV6-NTRK3-positive infant glioblastoma with entrectinib. Neurooncol Adv. 2021;3(1):vdab022                                                                                                                         |
| Salame 2021                           | Salame H., Mckey R., Ballout M., Saad W., The First Reported Case of Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase Fusion-Positive Thymoma Treated Successfully With Entrectinib. Cureus. 2021;13(12):e20588                                                                                                   |
| Wong 2020                             | Wong D.D., Vargas A.C., Bonar F., i in., NTRK-rearranged mesenchymal tumours: diagnostic challenges, morphological patterns and proposed testing algorithm. Pathology. 2020;52(4):401-409                                                                                                              |
| Wu 2023                               | Wu W.C., Chen M.H., Case report: Acquired neurotrophic tyrosine receptor kinase inhibitor resistance in a patient with pancreatic neuroendocrine carcinoma receiving entrectinib. Front Oncol. 2023;12:1031396                                                                                         |
| Yokota 2023                           | Yokota T., Yukino H., Doi M., Ohori H., Real-world experience of tropomyosin receptor kinase inhibition with entrectinib in ETV6-NTRK3 positive metastatic salivary secretory carcinoma: A case series. Head Neck. 2023;45(5):E10-E15                                                                  |
| <b>Dane otrzymane od Wnioskodawcy</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ADRReports 2023                       | Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <a href="http://www.adrreports.eu/pl/search.html#">http://www.adrreports.eu/pl/search.html#</a> (data dostępu: 10.03.2023 r.)                                                                            |
| ChPL Rozlytrek                        | Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozlytrek®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_en.pdf</a> (data dostępu: 10.03.2023 r.) |
| FDA 2022                              | FDA, Highlights of Prescribing Information, <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/212725s006lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/212725s006lbl.pdf</a> (data dostępu: 10.03.2023 r.)                                                        |

---

| Odwołanie    | Opis bibliograficzny                                                                                                                                                                                                               |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WHO UMC 2023 | Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 10.03.2023 r.) |

---