



## Opinia nr 99/2020

z dnia 4 września 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Vitakvi (larotrektylib) we wskazaniu: rak brodawkowy tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Vitakvi (larotrektylib) we wskazaniu: rak brodawkowy tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Vitakvi (larotrektylib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu: rak brodawkowy tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego.

W publikacjach Hong 2020 i Laetsch 2018 w populacji pediatrycznej raportowano wysokie - powyżej 90% - odsetki odpowiedzi na leczenie, niezależnie od obecności genu fuzyjnego NTRK jak i z jego obecnością. W populacji szerszej, tj. dorosłych i dzieci, z rakiem tarczycy z genem fuzyjnym NTRK, odpowiedź na leczenie uzyskało 79% pacjentów, zgodnie z danymi z publikacji Hong 2020. Profil bezpieczeństwa był akceptowalny, w większości występowały zdarzenia niepożądane 1-2. stopnia.

W wytycznych brak jest szczegółowych zaleceń dla populacji pediatrycznej, wskazując na możliwość skorzystania z badań klinicznych, jednakże mając na uwadze efektywność interwencji odnotowaną w odnalezionych badaniach, zasadne jest udostępnienie tej terapii pacjentom w ramach finansowania ze środków publicznych.



## Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Vitrakvi (larotrektylib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu określono dotychczasowe leczenie populacji docelowej, obejmujące leczenie chirurgiczne oraz leczenie radioizotopowe (terapia jodem promieniotwórczym, po którym nastąpiła progresja). Doprecyzowano również, że zlecenie dot. przypadków z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 w stadium przerzutów węzłów chłonnych do płuc.

## Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

- z komórek pęcherzykowych tarczycy:
  - raki zróżnicowane (DTC, ang. differentiated thyroid cancer):
    - rak brodawkowaty (PTC, ang. papillary thyroid cancer),
    - rak pęcherzykowy (FTC, ang. follicular thyroid cancer),
    - rak z komórek Hurthla (HCC, ang. Hürthle cell carcinoma),
  - raki niskozróżnicowane (PDTC, ang. poorly differentiated thyroid cancer), mające bardziej agresywny przebieg i gorsze rokowanie niż DTC,
  - raki niezróżnicowane (anaplastyczny –2-5%),
- z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę:
  - rak rdzeniasty (5%).

Nowotwory tarczycy u dzieci prezentują różnice w patofizjologii, obrazie klinicznym oraz w rokowaniu w stosunku do dorosłych. Rak brodawkowaty tarczycy stanowi 90% lub więcej wszystkich przypadków zróżnicowanych raków tarczycy u dzieci.

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

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

Eksperti kliniczni wskazali, że skutkami następstw ocenianego wskazania są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, obniżenie jakości życia, jak również przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba. Nieopanowana choroba prowadzi do śmierci.

## Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach, tryb ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) wymaga wyczerpania u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych.

Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma alternatywy do zastosowania we wskazanej populacji docelowej.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Vitrakvi zawiera substancję czynną larotrektytib, który jest kompetycyjnym dla adenozyjno-trifosforanu (ATP) i selektywnym inhibitorem kinazy receptora tropomiozyny (TRK), opracowanym w sposób uniemożliwiający wiązanie się z niedocelową kinazą. Celem działania larotrektytibu jest rodzina białek TRK, łącznie z TRKA, TRKB i TRKC, które są kodowane odpowiednio przez geny NTRK1, NTRK2 i NTRK3. W szerokim panelu testów przy użyciu oczyszczonych enzymów larotrektytib hamował TRKA, TRKB i TRKC przy wartościach IC50 w zakresie 5-11 nM. Jedyna inna aktywność kinazy wystąpiła przy 100-krotnie wyższych stężeniach. W modelach nowotworów in vitro i in vivo larotrektytib wykazywał aktywność przeciwnowotworową w komórkach z konstytutywną aktywacją białek TRK wynikającą z fuzji genów, delekcji domeny regulującej białka lub w komórkach z nadekspresją białka TRK.

Zdarzenia fuzji genów bez przesunięcia ramki odczytu wynikające z przemian chromosomowych ludzkich genów NTRK1, NTRK2 i NTRK3 prowadzą do powstania onkogennych białek fuzyjnych TRK. Te powstałe nowe chimeryczne onkogenne białka podlegają odbiegającej od normy ekspresji, prowadząc do konstytutywnej aktywności kinazy, w rezultacie aktywując późniejsze szlaki sygnałowe komórek zaangażowane w proliferację i przeżycie komórek oraz prowadząc do powstania nowotworu z fuzją TRK.

Zaobserwowano nabyte mutacje oporności po progresji po zastosowaniu inhibitorów TRK. Larotrektytib wykazywał minimalną aktywność w liniach komórkowych z mutacjami punktowymi w domenie kinazy TRKA, w tym klinicznie zidentyfikowaną nabytą mutacją opornościową G595R. Mutacje punktowe w domenie kinazy TRKC z klinicznie zidentyfikowaną nabytą opornością na larotrektytib obejmują G623R, G696A i F617L.

Molekularne przyczyny pierwotnej oporności na larotrektytib nie są znane. Nie wiadomo zatem, czy obecność towarzyszącego czynnika onkogenego oprócz fuzji genu NTRK wpływa na skuteczność hamowania TRK.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Vitrakvi w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK), są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz którzy nie mają zadowalających opcji leczenia.

Wskazanie oceniane zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których populację stanowili pacjenci pediatryczni z rakiem brodawkowatym tarczycy. W związku z tym uwzględniono badania obejmujące populację szerszą (zgodną ze wskazaniem zarejestrowanym), tj. pacjentów z guzami litymi, w tym z rakiem tarczycy.

Do analizy klinicznej włączono dwie publikacje:

- Hong 2020 – analiza zbiorcza (*post-hoc*) badań SCOUT, NAVIGATE (badania I/II fazy) oraz badania NCT02122913 (I faza, dorośli pacjenci);
- Laetsch 2018 – opis wstępnych wyników badania SCOUT.

Dane uzupełniono o wyniki przedstawione w raporcie EMA z 2019 r.

Do badania SCOUT włączono: niemowlęta, dzieci i młodzież w wieku od 1 miesiąca życia do 21 r.ż. z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym guzem litym lub guzem ośrodkowego układu nerwowego po nawrocie, progresji lub braku odpowiedzi na dotychczasowe leczenie, niezależnie od statusu TRK. Liczba pacjentów pediatrycznych: 54 (45 pacjentów z fuzją genu NTRK), do wstępnej analizy włączono 43 pacjentów. Mediana wieku pacjentów: 5 lat (zakres: 0,1-19,9).

Do badania NAVIGATE włączono pacjentów w wieku co najmniej 12 r.ż. z zaawansowanym rakiem z obecnością fuzji genu NTRK. Liczba pacjentów ogółem: 82 (100% pacjentów z fuzją genu NTRK), w tym z rakiem tarczycy: 15. Mediana wieku pacjentów: 58 lat (zakres: 6-79).

Oba badania otrzymały 7/8 pkt w skali NICE. Utrata 1 pkt wynika z braku informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badań.

Podkreślić należy, że włączone do analizy badania są w toku, a wyniki pochodzą z analiz cząstkowych.

### *Skuteczność*

W związku z brakiem wyników dla subpopulacji pediatrycznej z rakiem tarczycy, wyniki badań przedstawiono dla populacji ogólnej (dorośli i dzieci), dla której dostępne były nieliczne wyniki dla raka tarczycy oraz dla populacji pediatrycznej, dla której dostępne były wyniki dla chorych z nowotworami litymi ogółem. Poniżej przedstawiono dane dla różnych dat odcięcia.

#### Populacja pediatryczna – guzy lite

W publikacji Hong 2020 (data odcięcia danych 19.02.2019) odpowiedź na leczenie uzyskało 92% pacjentów pediatrycznych z nowotworami litymi (niezależnie od genu fuzyjnego NTRK).

W publikacji Laetsch 2018 (data odcięcia danych 17.07.2017) odpowiedź na leczenie uzyskało 93% pacjentów pediatrycznych z nowotworami litymi z obecnością genu fuzyjnego TRK. Dwóch pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TRK nie miało mierzalnej choroby w momencie włączenia do badania, ale w dniu odcięcia danych nadal przyjmowało terapię bez progresji choroby (>7 miesięcy).

Zgodnie z raportem EMA (data odcięcia danych 30.07.2018) w podgrupie pediatrycznej z nowotworami litymi z obecnością genu fuzyjnego TRK, odpowiedź na leczenie uzyskało 81% pacjentów.

Do momentu odcięcia danych w ww. analizach nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi.

#### Populacja ogólna (dorośli i dzieci) – rak tarczycy z genem fuzyjnym NTRK

W analizie Hong 2020 (data odcięcia danych 19.02.2019) odpowiedź na leczenie uzyskało 79% pacjentów z rakiem tarczycy z genem fuzyjnym NTRK.

Zgodnie z raportem EMA (data odcięcia danych 30.07.2018) w populacji ogólnej z rakiem tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TRK odpowiedź na leczenie uzyskało 70% pacjentów.

Do momentu odcięcia danych w ww. analizach nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi.

### *Bezpieczeństwo*

W publikacji Laetsch 2018 raportowano głównie zdarzenia niepożądane 1. lub 2. stopnia – u 88% pacjentów pediatrycznych. Najczęściej w ramach zdarzeń niepożądanych 1-2. stopnia raportowano podwyższony poziom ALAT i AspAT – u 42% dzieci, leukopenię, zmniejszoną liczbę neutrofilów oraz

wymioty – każde raportowane u 21% dzieci. Raportowano dwa poważne zdarzenia niepożądane 3. stopnia związane z leczeniem: nudności oraz zmniejszoną frakcją wyrzutową serca. Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych 4. stopnia związanych z leczeniem.

W publikacji Hong 2020 najczęściej raportowano zdarzenia niepożądane 1-2. stopnia. Wskazano, że rodzaj i częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych u dorosłych i dzieci były podobne. U 39% pacjentów dorosłych oraz u 7% pacjentów pediatrycznych raportowano zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane raportowano u 13% pacjentów dorosłych oraz u <1% pacjentów pediatrycznych.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Produkt leczniczy Vitrakvi został warunkowo dopuszczony do obrotu, co oznacza, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Zgodnie z ChPL Vitrakvi „Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również towarzyszących zmian genetycznych (...). Dlatego Vitrakvi należy stosować tylko, jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia).”

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) Vitrakvi wymienionymi w kolejności ze zmniejszającą się częstością występowania były zmęczenie (32%), zwiększenie aktywności ALAT (31%), zawroty głowy (30%), zwiększenie aktywności AspAT (29%), zaparcia (29%), nudności (26%), niedokrwistość (24%) i wymioty (20%).

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Zgodnie z ChPL lek Vitrakvi w monoterapii jest zarejestrowany do stosowania m.in. u dzieci i młodzieży z guzami litymi (w tym z nowotworami tarczycy) wykazującymi fuzję genu NTRK. Mając powyższe na uwadze, można wnioskować, że relacja korzyści do ryzyka jest pozytywna.

#### *Ograniczenia*

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa w ocenianym wskazaniu (tj. dla populacji pediatrycznej z rakiem brodawkowatym tarczycy i fuzją genu NTRK) – odnalezione badania (oraz analiza zbiorcza badań) obejmują populację szerszą niż wnioskowana (zgodną ze wskazaniem zarejestrowanym).
- Zgodnie z ChPL Vitrakvi: „Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również towarzyszących zmian genetycznych. Dlatego Vitrakvi należy stosować, tylko jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia)”. Tym samym ocena skuteczności larotrektylibu w oparciu o wyniki badań dla szerokiego spektrum nowotworów z fuzją NTRK nie powinna być w utożsamiana ze skutecznością interwencji w ocenianym wskazaniu.
- Brak badań z grupą kontrolną – dostępne i omówione w analizie dowody pochodzą z badań I lub II fazy (badania jednoramiennie), co jednocześnie oznacza, że etap badań klinicznych jest wczesny i nie ma ostatecznej informacji o efektywności terapii, której dostarczają zazwyczaj badania III fazy. Ponadto włączone badania są badaniami w toku, zatem wszystkie przedstawione wyniki są wynikami analiz cząstkowych; warto zauważyć, że dotychczas dostępne dane kliniczne zostały przez EMA ocenione jako niepełne – wskazano m.in. na niedojrzałość danych klinicznych oraz jednoramienny charakter badań.
- W analizie zbiorczej Hong 2020 spośród 93 analizowanych pacjentów tylko 11% miało rozpoznanego raka tarczycy; natomiast jedynie 44% miało fuzję genu NTRK (związane jest to

z faktem, iż do analizy zbiorczej włączono również badanie NCT02122913, w którym większość pacjentów 86% nie miała fuzji genu NTRK); ponadto analiza zbiorcza Hong 2020 uwzględniała również badanie przeprowadzone wyłącznie na populacji pacjentów w wieku < 18 r.ż.

- W badaniach nie analizowano wyników dot. przeżycia pacjentów, co byłoby istotne z uwagi na charakter choroby nowotworowej.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnych dla ocenianej terapii.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Według wniosku załączonego do zlecenia Ministra Zdrowia (MZ) koszt 3 miesięcy terapii larotrekty nibem wynosi: [REDACTED] (netto) / [REDACTED] (brutto) PLN.

#### *Ograniczenia*

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z rzeczywistym zużyciem leku, jak również jego ceną. Zgodnie z zapisami ChPL „dawkowanie u dzieci i młodzieży jest oparte na powierzchni ciała (pc.). Zalecana dawka u dzieci i młodzieży to 100 mg/m<sup>2</sup> larotrekty nibu dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę, do progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.” Natomiast jedno opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego Vitrakvi (20 mg/ml roztwór doustny, EU/1/19/1385/003) zawiera 100 ml roztworu doustnego. Mając powyższe na względzie, w celu zapewnienia ciągłości 3-miesięcznej terapii, uwzględniając dawkowanie zgodne z ChPL Vitrakvi, należałoby zużyć około 9 opakowań leku (z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek obejmuje 3 opakowania leku Vitrakvi, na 3 miesiące terapii).

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

#### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych odnoszących się do postępowania w raku tarczycy, wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2013;
- Polska Grupa Nowotworów Endokrynnych - PGNE 2016, PGNE 2018;
- European Thyroid Association - ETA 2019;
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2019, ESMO 2020 (aktualizacja).

Należy zaznaczyć, że jedynie polskie rekomendacje odnosiły się w całości do leczenia raka tarczycy w populacji pediatrycznej (PGNE 2016). Zgodnie z ww. wytycznymi brak jest danych o skuteczności leczenia systemowego zróżnicowanego (w tym brodawkowatego) raka tarczycy u dzieci. Jako opcję terapeutyczną wskazano udział w badaniach klinicznych. Nie przedstawiono substancji czynnych, które można by było zastosować w ocenianej populacji.

W wytycznych polskich z 2018 r. autorzy podkreślili, że dla populacji pediatrycznej pacjentów z rakiem tarczycy utworzono odrębne wytyczne (PGNE 2016).

W pozostałych odnalezionych wytycznych (europejskich: ESMO 2019/2020, ETA 2019) nie wyszczególniono zaleceń dla populacji pediatrycznej, a w I linii leczenia w ramach terapii systemowej

u pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym wskazano sorafenib i lenwatynib. Należy jednak podkreślić, że wytyczne nie odnosiły się do populacji pediatrycznej, a zgodnie z ChPL Lenvima (lenwatynib) oraz ChPL Nexavar (sorafenib) ww. terapię nie mają określonego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku do 18 r.ż.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5.08.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2232.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Vitrakvi (larotrektytib), roztwór doustny á 20 mg/ ml, we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 204/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Vitrakvi (larotrektytib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*