



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Vitrakvi (larotrekty nib)**  
**we wskazaniu:**

**rak brodawkowy tarczycy z obecnością genu  
fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego  
po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji  
tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.25.2020

Data ukończenia: 9 grudnia 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DTC</b>	zróżnicowany rak tarczycy (ang. <i>differentiated thyroid cancer</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	<i>European Society for Medical Oncology</i>
<b>ETA</b>	<i>European Thyroid Association</i>
<b>FTC</b>	rak pęcherzykowy tarczycy (ang. <i>follicular thyroid cancer</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LARO</b>	larotrektytib
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NTRK/TRK</b>	gen receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. <i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase</i> )
<b>PGNE</b>	Polska Grupa Nowotworów Endokrynych
<b>PTC</b>	rak brodawkowy tarczycy (ang. <i>papillary thyroid cancer</i> ),
<b>RAI</b>	jod promieniotwórczy ( $I^{131}$ )
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>ZN</b>	zdarzenia niepożądane

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
2.2. Historia zlecenia .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji .....	9
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	9
3.2.2. Dane otrzymane z MZ .....	9
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>10</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	11
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>12</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>13</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>16</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>17</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>18</b>
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	18
9.2. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji .....	19
9.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu .....	19
9.2.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa .....	20
9.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	22
9.3. Ograniczenia badań i analizy .....	22
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 23</b>	<b>23</b>
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	23
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	23
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>24</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>27</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>28</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	28

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	26.11.2020 r.
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.3156.2020.AD

---

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*

produkt leczniczy Vitrakvi (larotrektylib), roztwór doustny, fiolka á 100 ml, 20 mg/ml, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.).

*Typ zlecenia:* art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

*Analizowana technologia medyczna:*

- Vitrakvi (larotrektylib), roztwór doustny, fiolka á 100 ml, 20 mg/ml

---

*Do finansowania we wskazaniu:*

- rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.11.2020 r., znak PLD.45340.3156.2020.AD (data wpływu do AOTMiT: 25.11.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Vitrakvi, Larotrektytib, roztwór doustny, fiolka á 100 ml, 20 mg/ml

we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem.

W dniu 4.12.2020 Agencja otrzymała z MZ pismo (z dnia 4.12.2020, znak: PLD.45340.3156.2020.3.AD), z prośbą o pilną realizację zlecenia, ze względu na stan pacjenta.

### 2.2. Historia zlecenia

Przedmiotowa technologia medyczna była wcześniej oceniana w Agencji w ramach trybu RDTL (pismo z dnia 05.08.2020 r., znak PLD.4530.2232.2020.1.AK, raport Agencji nr: OT.422.89.2020, nr BIP: 173/2020). Zarówno Opinia Rady Przejrzystości (nr: 204/2020 z dnia 31.08.2020) jak i Opinia Agencji (nr: 99/2020 z dnia 4.09.2020) były pozytywne.

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### Definicja

##### ICD-10: C73 – Nowotwór złośliwy tarczycy

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

- z komórek pęcherzykowych tarczycy:
  - raki zróżnicowane (DTC, ang. *differentiated thyroid cancer*):
    - **rak brodawkowy (PTC, ang. *papillary thyroid cancer*)**,
    - rak pęcherzykowy (FTC, ang. *follicular thyroid cancer*),
    - rak z komórek Hürthle'a (HCC, ang. *Hürthle cell carcinoma*); wiele publikacji zalicza HCC jako jeden z rodzajów raka pęcherzykowego, jednak autorzy nowej klasyfikacji WHO uznali dowody, że gruczolaki i raki oksyfilne (onkocytarne, ang. *Hurthle cell*) są odrębnymi nowotworami i nie powinny być traktowane jako wariant FTC,
    - w 2004 roku WHO zaproponowało wyodrębnienie spośród DTC niskozróżnicowanego raka tarczycy (PDTC, ang. *poorly differentiated thyroid cancer*), który ma bardziej agresywny przebieg i gorsze rokowanie niż DTC.
  - rak niezróżnicowany (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.

[OT.4331.68.2019 Nexavar, PGNE 2016]

##### Etiologia i patogenezą

Na występowanie nowotworów tarczycy mają wpływ:

- Dostępność jodu w środowisku – na terenach ubogich w jod przewaga częstości występowania raka brodawkowego nad rakiem pęcherzykowym zmniejsza się;
- Ekspozycja na promieniowanie jonizujące – jedyny udowodniony czynnik ryzyka raka brodawkowego, szczególnie jeżeli narażenie wystąpiło w dzieciństwie. W praktyce dotyczy to głównie chorych poddanych radioterapii;
- Uwarunkowania genetyczne.

Nowotwór z komórek Hürthle'a (HCC) występuje częściej na terenach bogatych w jod oraz u osób po napromienianiu szyi.

##### Epidemiologia i obciążenie chorobą

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 2003 do 2013 nowe zachorowania na raka tarczycy w Polsce u osób poniżej 19. roku życia:

- stanowią 2,3% wszystkich raków tarczycy (535 vs. 22 187);
- u dziewcząt rak tarczycy stanowi drugi, po nowotworach ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a u chłopców ósmy z kolei najczęściej rozpoznawany nowotwór lity;
- u nastolatków powyżej 15. roku życia rak tarczycy rozpoznawany jest ponad 13 razy częściej niż u dzieci poniżej 10. roku życia.

**Rak brodawkowy tarczycy stanowi 90% lub więcej wszystkich przypadków zróżnicowanych raków tarczycy u dzieci.**

[PGNE 2016]

## Diagnoza

Rozpoznanie raka gruczołu tarczycy stawiane jest w oparciu o wyniki badania ultrasonograficznego, biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej i badania cytologicznego oraz w oparciu o ocenę histopatologiczną wycinków. W celu wczesnego rozpoznania raka gruczołu tarczycy należy wykorzystać biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC), choć również ta metoda nie zawsze pozwala odróżnić zmiany złośliwe od niezłośliwych. Wskazaniem do jej wykonania jest obecność guzka, potwierdzona w USG, o średnicy > 1 cm lub > 5 mm przy obecności dodatkowych czynników ryzyka złośliwości.

Ostateczne rozpoznanie potwierdza pooperacyjne badanie histologiczne. Nierzadko raka gruczołu tarczycy rozpoznaje się również po operacji tego gruczołu przeprowadzanej z innych przyczyn. Ocenę zaawansowania raka gruczołu tarczycy przeprowadza się zgodnie z klasyfikacją TNM opracowaną przez American *Joint Committee on Cancer* (AJCC) i *Union for International Cancer Control* (UICC).

[OT.4331.68.2019 Nexavar]

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, rokowanie

Obraz kliniczny raka tarczycy nie jest charakterystyczny. Rozwijający się guzek nie różni się od guzków łagodnych, dlatego wczesne rozpoznanie jest możliwe wyłącznie za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC). Częstsze w przypadku nowotworów z komórek Hürthle'a w porównaniu z FTC są przerzuty do węzłów chłonnych. W części przypadków pierwszym zauważonym objawem choroby są powiększone wskutek przerzutów węzły chłonne szyjne. W ok. 5% przypadków już w chwili rozpoznania raka tarczycy istnieją przerzuty odległe i to one mogą jako pierwsze naprowadzić na rozpoznanie. Szybki wzrost guzka, jego nieprzesuwalność względem skóry lub chrypka (objaw naciekania nerwu krtaniowego wstecznego) występują w stadium zaawansowanym.

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.**

Wzrost raków zróżnicowanych jest wolny, co może prowadzić do fałszywego przekonania o łagodnym charakterze guza. U ok. 5% chorych rozpoznanie ustala się późno, w fazie rozsiewu uogólnionego, kiedy rokowanie jest już gorsze i mimo leczenia ok. 50% chorych przeżywa 10 lat. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejodochwytnych przerzutów odległych.

[OT.4331.68.2019 Nexavar, Berdelou 2018, Menon 2018, Klimowicz 2016, Jarzab 2018]

## Postępowanie medyczne

Wśród metod leczenia zróżnicowanego raka tarczycy wyróżnia się:

- Leczenie operacyjne:
  - Raka rozpoznanego przed operacją – całkowite pozatarczycowe wycięcie tarczycy uzupełnione o wycięcie węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi, a w razie przerzutów węzłowych również wycięcie węzłów chłonnych bocznych przedziałów szyi. Aktualnie dopuszcza się odstępianie od profilaktycznej operacji wycięcia węzłów chłonnych przedziału środkowego szyi w przypadku niewielkiego zaawansowania choroby i gdy nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych.
  - Raka rozpoznanego po operacji – wtórne całkowite wycięcie pozostawionej części tarczycy (z wyjątkiem rozpoznania mikroraka). Należy precyzyjnie ustalić zakres potrzebnej operacji węzłów chłonnych;
- Leczenie jodem radioaktywnym – przez optymalnie 3 mies. od wycięcia tarczycy, również z zastosowaniem rekombinowanej tyreotropiny:
  - leczenie uzupełniające – w przypadku, gdy nie występują przerzuty odległe;
  - leczenie radykalne – po operacji tyreoidektomii w przypadku występowania przerzutów odległych. W jodochwytnych przerzutach do płuc szanse na wyleczenie są duże i można uzyskać kompletną remisję po całkowitym wycięciu gruczołu;
  - leczenie paliatywne – w przypadku chorych z nieoperacyjnym guzem pierwotnym, nieoperacyjną wznową lub z przerzutami odległymi gromadzącymi jod w stopniu niewystarczającym. W przerzutach do kości szanse na wyleczenie są znacznie mniejsze w porównaniu do przerzutów do płuc. Leczenie



ma na celu zmniejszenie objętości i spowolnienie wzrostu nowotworu, a także złagodzenie objawów, np. bólu w przerzutach do kości.

Oprócz teleradioterapii, wśród innych metod leczenia przerzutów do kości wymienia się także leczenie ukierunkowane molekularnie. Inhibitory kinaz tyrozynowych, m.in. sorafenib czy lenwatynib stosuje się w zaawansowanym raku tarczycy po wyczerpaniu możliwości leczenia jodem promieniotwórczym. Wyniki takiej terapii są obiecujące w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, ale jest ona obciążona licznymi działaniami niepożądanymi i w efekcie daje stabilizację choroby, a nie prowadzi do wyleczenia (nie niszczy guza). Trwają badania nad innymi lekami z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych.

[OT.4331.68.2019 Nexavar, Berdelou 2018, Menon 2018, Klimowicz 2016, Jarzab 2018]

## **3.2. Liczebność populacji**

### **3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych**

W związku z pilnym charakterem zlecenia, w trakcie prac odstąpiono od występowania o opinie ekspertów klinicznych (pismo MZ z dnia 4.12.2020, znak: PLD.45340.3156.2020.3.AD).

### **3.2.2. Dane otrzymane z MZ**

Ze zleceniem nie otrzymano żadnych danych dotyczących wcześniejszych importów docelowych dla analizowanej technologii medycznej. Na podstawie treści zlecenia (szczegółowa charakterystyka populacji) oraz wcześniejszej oceny Agencji w ramach RDTL dla tożsamej technologii medycznej (patrz rozdz. 2.2 niniejszego opracowania), można założyć, iż przedmiotowy wniosek dotyczy pojedynczego pacjenta.

## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Tabela 1. Informacje o ocenianej technologii [ChPL Vitrakvi]

Nazwa produktu	Vitrakvi
Postać, dawka i droga podania	100 ml roztworu doustnego, 20 mg/ml
Substancja czynna	larotrektytib
Wskazania zarejestrowane	<p>Produkt leczniczy VITRAKVI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku, których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz</li> <li>nie mają zadowalających opcji leczenia.</li> </ul>
Wskazanie wnioskowane	<b>Rak brodawkowy tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem</b>
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem leczniczym VITRAKVI powinno być rozpoczynane przez lekarzy z doświadczeniem w podawaniu terapii przeciwnowotworowych.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym VITRAKVI należy potwierdzić obecność fuzji genu NTRK w próbie guza zwalidowanym testem.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest oparte na powierzchni ciała (pc.). Zalecana dawka u dzieci i młodzieży to 100 mg/m<sup>2</sup> larotrektytibu dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę, do progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p>
Mechanizm działania	<p>Larotrektytib jest kompetycyjnym dla adenozyntrofosforanu (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. (...)</p> <p>W modelach nowotworów in vitro i in vivo larotrektytib wykazywał aktywność przeciwnowotworową w komórkach z konstytutywną aktywacją białek TRK wynikającą z fuzji genów, delecji domeny regulującej białka lub w komórkach z nadekspresją białka TRK.</p> <p>Zdarzenia fuzji genów bez przesunięcia ramki odczytu wynikające z przemian chromosomowych ludzkich genów NTRK1, NTRK2 i NTRK3 prowadzą do powstania onkogennych białek fuzyjnych TRK. Te powstałe nowe chimeryczne onkogenne białka podlegają odbiegającej od normy ekspresji, prowadząc do konstytutywnej aktywności kinazy, w rezultacie aktywując późniejsze szlaki sygnałowe komórek zaangażowane w proliferację i przeżycie komórek oraz prowadząc do powstania nowotworu z fuzją TRK.</p> <p>Zaobserwowano nabyte mutacje oporności po progresji po zastosowaniu inhibitorów TRK. 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.</p> <p>Molekularne przyczyny pierwotnej oporności na larotrektytib nie są znane. Nie wiadomo zatem, czy obecność towarzyszącego czynnika onkogennego oprócz fuzji genu NTRK wpływa na skuteczność hamowania TRK.</p>
Podmiot odpowiedzialny	Bayer AG. 51368 Leverkusen, Niemcy
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/19/1385/003 – Vitrakvi 20 mg/ml roztwór doustny

## **4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą**

Przedmiotowa technologia medyczna była wcześniej oceniana w Agencji w ramach trybu RDTL (pismo z dnia 05.08.2020 r., znak PLD.4530.2232.2020.1.AK, raport Agencji nr: OT.422.89.2020, nr BIP: 173/2020). Zarówno Opinia Rady Przejrzystości (nr: 204/2020 z dnia 31.08.2020) jak i Opinia Agencji (nr: 99/2020 z dnia 4.09.2020) były pozytywne.

Produkt leczniczy Vitrakvi (larotrektytib) był wcześniej oceniany w Agencji w ramach importu docelowego we wskazaniu: desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej (pismo z dnia 01.04.2020 r., znak PLD.45340.998.2020.KW, raport Agencji nr: OT.4311.5.2020, nr BIP: 78/2020). Stanowisko Rady Przejrzystości było pozytywne (nr: 30/2020 z dnia 27.04.2020) natomiast Rekomendacja Prezesa Agencji negatywna (nr: 30/2020 z dnia 26.05.2020).

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W związku z pilnym charakterem zlecenia, w trakcie prac odstąpiono od występowania o opinie ekspertów klinicznych (pismo MZ z dnia 4.12.2020, znak: PLD.45340.3156.2020.3.AD).

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poniższe informacje pochodzą z raportu OT.422.89.2020.

W 13.08.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
  - European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO): <https://www.estro.org/>;
  - European Cancer Organisation: <https://www.europecancer.org/>;
  - European Association for Cancer Research (EACR): <https://www.eacr.org/>;
  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) : <https://www.eortc.org/>;
- międzynarodowe:
  - International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP): <https://www.isopp.org/>;
  - International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM): <https://www.isobm.org/>.
  - Endocrine Society (<https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines>).
- baza bibliograficzna MEDLINE (PubMed).

W toku wyszukiwania odnaleziono wytyczne polskie (PTOK 2013, PGNE 2016, PGNE 2018) oraz europejskie (ETA 2019, ESMO 2019, ESMO 2020 – aktualizacja) dotyczące postępowania w raku tarczycy.

Wytyczne PTOK 2013 dotyczące nowotworów tarczycy opracowano na podstawie rekomendacji „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” przygotowanych przez Polską Grupę Nowotworów Endokrynnych (PGNE) oraz zatwierdzonych przez Komitet Naukowy Konferencji „Rak Tarczycy 2010” z 2010 r. W związku z tym, że odnaleziono nowsze wytyczne PGNE odstąpiono od opisywania zaleceń PTOK 2013.

Najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b><u>POPULACJA PEDIATRYCZNA</u></b>	
<p><b>PGNE 2016 (Polska)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy przedstawili informacje o konflikcie interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz częściowo finansowane przez program „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego „MILESTONE”.</i></p>	<p>W ramach leczenia i monitorowania <u>zróżnicowanego raka tarczycy (w tym brodawkowego) u dzieci</u> w wytycznych wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie operacyjne,</li> <li>• leczenie jodem promieniotwórczym, <sup>131</sup>I – leczenie <sup>131</sup>I najczęściej ma charakter uzupełniający (udowodniono wpływ leczenia na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby; brak jest jednak danych, w jakim stopniu zaawansowania choroby efekt leczenia jest najlepszy, w związku z tym uznano, że leczenie to powinno być rozważane u wszystkich dzieci) lub jest leczeniem radykalnym jodochwytnych przerzutów odległych;</li> <li>• uzupełniająca (adjuwantowa) teleradioterapia i <b>leczenie systemowe w zróżnicowanym raku tarczycy u dzieci i młodzieży nie mają zastosowania;</b></li> <li>• w planowaniu supresyjnego/substytucyjnego leczenia L-tyroksyną należy uwzględnić, że brak jest danych z literatury oceniających wpływ stopnia supresji TSH na rokowanie u dzieci z rozpoznaniem DTC.</li> </ul> <p>W przypadku leczenia <u>chorych z nawrotową chorobą zlokalizowaną na szyi</u> wskazano: leczenie chirurgiczne (choroba zlokalizowana w obrębie szyi/sródpiersia, o ile operacja jest możliwa do przeprowadzenia); leczenie jodem <sup>131</sup>I (jodochwytny ognisko chorobowe w obrębie szyi, jeśli występuje duże ryzyko powikłań pooperacyjnych). Po leczeniu operacyjnym każdorazowo należy rozważyć wskazania do uzupełniającego leczenia <sup>131</sup>I.</p> <p>W ramach leczenia <u>przerzutów odległych</u> (większość przerzutów odległych wykazuje jodochwytność) wskazano: terapię <sup>131</sup>I.</p> <p>Teleradioterapia i <b>leczenie systemowe w zaawansowanym, nieoperacyjnym, niejodochwytnym DTC u dzieci i młodzieży:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie powinno być rozważane jedynie u dzieci z progresywną lub objawową chorobą;</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>w piśmiennictwie brak danych odnośnie skuteczności teleradioterapii u dzieci/młodzieży z rozpoznaniem DTC. Wskazania do radioterapii są niezwykle rzadkie i mogą dotyczyć jedynie leczenia objawowego, na przykład teleradioterapii przeciwbólowej;</li> <li><b>podobnie jak w przypadku teleradioterapii, brak jest danych o skuteczności leczenia systemowego. Leczenie takie powinno się odbywać w ramach badań klinicznych.</b></li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p> <p><i>Metodyka: konsensus ekspertów przygotowany na podstawie rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (ATA) oraz innych dostępnych danych omówionych podczas zebrania Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych.</i></p>
<b><u>BRAK WYSZCZEGÓLNIENA ZALECEŃ DLA POPULACJI PEDIATRYCZNEJ</u></b>	
<p><b>PGNE 2018 (Polska)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy przedstawili informacje o konflikcie interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz częściowo finansowane przez program „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego „MILESTONE”.</i></p>	<p><b><u>Autorzy rekomendacji PGNE 2018 w odniesieniu do raka tarczycy u dzieci wskazali wytyczne PGNE z 2016 r. dotyczące diagnostyki i leczenia zróżnicowanego raka tarczycy (DTC, ang. <i>differentiated thyroid cancer</i>) rozpoznanego u dzieci/młodzieży do 18. roku życia oraz w okresie przejściowym pomiędzy 18. a 21. rokiem życia z 2016 r. (G1, +++)</u></b></p> <p>W ramach leczenia farmakologicznego zróżnicowanych raków tarczycy (w tym brodawkowego) w wytycznych wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie L-tyroksyną stanowi terapię hormonalną (G1; +++)</li> <li>brak udokumentowanych naukowo wskazań do chemioterapii w rakach zróżnicowanych (G1; +)</li> <li>terapia z zastosowaniem leków celowanych molekularnie jest rekomendowana u chorych z zaawansowaną nieresekcyjną chorobą oporną na leczenie jodem promieniotwórczym spełniającą kryteria progresji według RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) — terapia ta jest zarejestrowana w Unii Europejskiej, ale nie jest finansowana w Polsce (G1; +++)</li> <li>jeżeli nie jest możliwe zastosowanie sorafenibu lub lenwatynibu należy dołożyć wszelkich starań, aby chorych leczyć w ramach kontrolowanych badań klinicznych (G1; +++)</li> <li>terapia powinna być prowadzona w ośrodkach dysponujących doświadczeniem w jej prowadzeniu oraz monitorowaniu objawów ubocznych (G1; PolCon 62/62)</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych, na podstawie systemu ADAPTE:</i></p> <p>„G1” – silna rekomendacja (za lub przeciw); dotyczy wszystkich pacjentów w większości sytuacji klinicznych; stosowanie się do tej rekomendacji jest zdecydowanie korzystne dla pacjenta; „G2” – słaba rekomendacja (za lub przeciw); optymalne postępowanie może różnić się w zależności od sytuacji epidemiologicznej lub wyników badań chorego; stosowanie się do tej rekomendacji pozostawione jest do decyzji lekarza leczącego.</p> <p>„+++” – wysoka jakość danych, otrzymanych na podstawie RCT lub jednoznacznych retrospektywnych badań klinicznych, odnoszących się bezpośrednio do treści rekomendacji; „++” – umiarkowana jakość danych uzyskanych na podstawie badań wykazujących według EBM niedociągnięcia metodologiczne, z których wynikają niejednoznaczne albo pośrednie wnioski; „+” – niska jakość danych otrzymanych na podstawie opisów przypadków lub obserwacji klinicznych; „PolCon” – brak bezpośrednich danych dokumentujących sytuację polską; stwierdzenie oparte na konsensusie uzyskanym w czasie dyskusji przez Ekspertów polskich (podano liczbę Ekspertów, która poparła przedstawione stwierdzenie).</p> <p><i>Metodyka: konsensus ekspertów (w przygotowaniu Rekomendacji wzięły udział następujące Towarzystwa Naukowe: Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Tyreologiczne, Polskie Towarzystwo Patologów, Towarzystwo Chirurgów Polskich, Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej, Polskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Chirurgów Dziecięcych, Polskie Towarzystwo Ultrasonograficzne) przygotowany na podstawie rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (ATA) oraz innych dostępnych danych omówionych podczas zebrania Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych.</i></p>
<p><b>ESMO 2019/2020 (Europa)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania.</i></p>	<p><b><u>Postępowanie w zaawansowanym/przerzutowym zróżnicowanym (w tym brodawkowym) raku tarczycy opornym na leczenie jodem promieniotwórczym</u></b></p> <p>Terapia systemowa i medycyna spersonalizowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>decyzja o zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych powinna być podjęta przy uwzględnieniu preferencji pacjenta oraz stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem poszczególnych leków.</li> <li>jako standardową terapię systemową pierwszej linii w chorobie zaawansowanej/przerzutowej wskazano lenwatynib (I, A) i sorafenib (I, A);</li> <li>supresja TSH jest rekomendowana u wszystkich pacjentów;</li> </ul> <p>W przypadku choroby odpornej na leczenie jodem promieniotwórczym wskazano udział w badaniach klinicznych.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>A – silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna; D – umiarkowanie silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana.</i></p> <p><i>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne; IV – badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p>
<p><b>ETA 2019 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili zakres konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>	<p><u>Postępowanie w zaawansowanym raku tarczycy opornym na leczenie jodem promieniotwórczym</u></p> <p>Rekomendacje dotyczące terapii systemowej (inh bitorami kinazy tyrozynowej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ze względu na fakt, iż obecnie brak jest terapii lekowych, które leczyłyby raka tarczycy opornego na terapię jodem radioaktywnym, natomiast terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, eksperci uznali, że inhibitory mogą zostać rozważone jedynie u pacjentów z progresywną postacią raka tarczycy opornego na leczenie radiojodem (RAI-R, ang. <i>Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer</i>), cechującego się znacznym rozmiarem guza. Ponadto, zaleca się rozważenie powyższych terapii, gdy decyzją wielodyscyplinarnej grupy specjalistów, odstępianie od leczenia może skutkować znacznymi szkodami zdrowotnymi lub komplikacjami klinicznymi w przyszłości. Przed rozpoczęciem terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych należy rozważyć terapie miejscowe.</li> <li>decyzja dotycząca rozpoczęcia terapii powinna być podjęta w oparciu o indywidualne cechy pacjenta (wiek, stan zdrowia, choroby współistniejące i przeciwwskazania) oraz jego preferencje, uwzględniając cele terapii i akceptowalne zdarzenia niepożądane.</li> <li>dostępne są dwa inhibitory kinazy tyrozynowej: lenwatyn b i sorafen b.</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</u> brak informacji.</p>

PGNE – Polska Grupa Nowotworów Endokrynnych, ESMO – European Society for Medical Oncology; ETA – European Thyroid Association.

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 2016 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. terapii nie mają określonego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku do 18 r.ż.

## **7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych**

W związku z pilnym charakterem zlecenia w trakcie prac odstąpiono od wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii medycznej (pismo MZ z dnia 4.12.2020, znak: PLD.45340.3156.2020.3.AD).



## **8. Alternatywne technologie medyczne**

Ministerstwo Zdrowia nie przekazało informacji o innych produktach sprowadzanych w ocenianym wskazaniu w ramach importu docelowego.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej w populacji pediatrycznej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Poniższe informacje pochodzą z raportu Vitrakvi OT.422.89.2020.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania larotrektyntibu u pacjentów pediatrycznych z rakiem brodawkowym tarczycy wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: Medline (via PubMed). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.08.2020 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 13.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	- pacjenci pediatryczni z rakiem brodawkowym tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 <i>W obawie przed pominięciem dowodów, postanowiono na etapie wyszukiwania zdefiniować populację szerzej:</i> 1) w przypadku nieodnalezienia dowodów dotyczących populacji pediatrycznej uwzględniano badania obejmujące również pacjentów dorosłych; 2) w przypadku nieodnalezienia dowodów dotyczących populacji wyłącznie z rakiem tarczycy uwzględniano badania obejmujące populację szerszą, tj. pacjentów z guzami łitymi, które wykazują fuzję genu NTRK.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Interwencja (I)	- larotrektytib (LARO)	
Komparator (C)	- dowolny	
Punkty końcowe (O)	- dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, m.in. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności, zgodnie z wytycznymi Agencji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy),</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• prospektywne badania obserwacyjne;</li> <li>• badania retrospektywne;</li> <li>• serie i opisy przypadków.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: prace pogładowe, listy, przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne w pełnym tekście,</li> <li>• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych;</li> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania).</li> </ul>

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W ramach opracowania uwzględniono również dodatkowe informacje odnalezione na podstawie analizy danych rejestracyjnych [AR EMA 2019] oraz bazy ClinicalTrials.gov.

## 9.2. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji

### 9.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu

Poniższe informacje pochodzą z raportu Vitrakvi OT.422.89.2020.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których populację stanowiili pacjenci pediatryczni z rakiem brodawkowatym tarczycy. Natomiast zidentyfikowano dwa badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania larotrektytibu m.in. w populacji pediatrycznej z guzami litymi, w tym z rakiem tarczycy:

- badanie SCOUT / 15003 (LOXO-TRK-15003)<sup>1</sup> – I/II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo larotrektytibu w leczeniu guzów litych u dzieci (bez względu na występowanie fuzji genu NTRK) – badanie trwające z planowaną datą zakończenia na 22 września 2026 r.
- badanie NAVIGATE / 15002 (LOXO-TRK-15002)<sup>2</sup> – II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo larotrektytibu w leczeniu guzów litych wykazujących fuzję genu NTRK w populacji dorosłych i dzieci – badanie trwające z planowaną datą zakończenia na 30 września 2025 r.

Publikacje dotyczące w/w badań, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy:

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

W ramach analizy klinicznej uwzględniono również dodatkowe informacje odnalezione na podstawie danych rejestracyjnych [AR EMA 2019] oraz bazy ClinicalTrials.gov.

W poniższej tabeli skrótowo przedstawiono charakterystykę badań włączonych do analizy.

**Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu**

Badania	Metodyka	Populacja
<b>SCOUT</b> (na podstawie Latesch 2018, Hong 2020, ClinicalTrials.gov: NCT02637687, AR EMA 2019)	Wieloośrodkowe, otwarte, nierandomizowane badanie interwencyjne I/II fazy (I część badania, w której analizowano eskalację dawki i oceniano bezpieczeństwo jest zakończona; aktualnie trwa pogłębiona analiza bezpieczeństwa oraz II część badania, w której analizowani są pacjenci z genem fuzyjnym NTRK). - data rozpoczęcia badania: 16.12.2015 r. - interwencja: larotrektytib (LARO); - dawkowanie: doustnie, początkowo 100 mg lub 150 mg dwa razy na dobę, następnie 100 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała, dwa razy na dobę (maksymalnie 100 mg dwa razy na dobę).	- 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; - pacjenci w stanie sprawności wg skali Karnofsky'ego ( $\geq 16$ r.ż.) lub Lansky'ego ( $< 16$ r.ż.) wynoszącym co najmniej 50 pkt.; z prawidłową funkcją narządów oraz całkowitym wyleczeniem z ostrych efektów toksycznych związanych ze wszystkimi poprzednimi terapiami przeciwnowotworowymi  <u>Liczba pacjentów pediatrycznych:</u> 54 (45 pacjentów z fuzją genu NTRK), do wstępnej analizy włączono 43 pacjentów. - mediana wieku pacjentów: 5 lat (zakres: 0,1-19,9).
<b>NAVIGATE</b> (na podstawie Hong 2020, ClinicalTrials.gov: NCT02576431, AR EMA 2019)	Wieloośrodkowe, otwarte, nierandomizowane badanie interwencyjne II fazy. - data rozpoczęcia badania: 13.10.2015 r. - interwencja: larotrektytib (LARO); - dawkowanie: doustnie, 100 mg dwa razy na dobę.	- pacjenci w wieku co najmniej 12 r.ż. z zaawansowanym rakiem z obecnością fuzji genu NTRK;  <u>Liczba pacjentów ogółem:</u> 82 (100% pacjentów z fuzją genu NTRK), w tym z rakiem tarczycy: 15 - mediana wieku pacjentów: 58 lat (zakres: 6-79).

<sup>1</sup> ClinicalTrials.gov: NCT02637687, A Study to Test the Safety and Efficacy of the Drug Larotrectinib for the Treatment of Tumors With NTRK-fusion in Children (SCOUT) / A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02637687>].

<sup>2</sup> ClinicalTrials.gov: NCT02576431, A Study to Test the Effect of the Drug Larotrectinib in Adults and Children With NTRK-fusion Positive Solid Tumors (NAVIGATE) / A Phase 2 Basket Study of the Oral TRK Inhibitor Larotrectinib in Subjects With NTRK Fusion-positive Tumors [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576431>].

Ocenę jakości badań włączonych do przeglądu wykonano z wykorzystaniem skali NICE. Zarówno badanie NAVIGATE, jak i badanie SCOUT otrzymało 7/8 pkt w skali NICE. Utrata 1 pkt wynika z braku informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badań.

## 9.2.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

Poniższe informacje pochodzą z raportu Vitrakvi OT.422.89.2020.

### **Analiza skuteczności**

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.

- **populacja pediatryczna – guzy lite**

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności dostępne dla populacji pediatrycznej z guzami litymi ogółem. O ile było to możliwe przedstawiano wyniki dla pacjentów z fuzją genu NTRK (wskazano w tabeli).

Wyniki AR EMA 2019 pochodzą z drugiej rozszerzonej analizy podstawowej (ePAS2, ang. *extended primary analysis set 2*) i analizy dodatkowej (SAS3, ang. *supplemental analysis set 3*).

**Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności w populacji pediatrycznej na podstawie odnalezionych publikacji (Hong 2020, Laetsch 2018, AR EMA 2019)**

Punkty końcowe	Hong 2020 N = 51	AR EMA 2019 N = 32 – pacjenci z genem fuzyjnym NTRK	Laetsch 2018 N = 15 – pacjenci z genem fuzyjnym NTRK
Data odcięcia danych	19.02.2019	30.07.2018	17.07.2017
mediana czasu odpowiedzi, miesiące	bd	nie osiągnięto (zakres: >1,6, >26,7)	nie osiągnięto (95% CI: 5,6; nie osiągnięto)
odpowiedź na leczenie, n	47 (92%)	26 (81%, 95% CI: 64; 93)	14 (93%, 95% CI: 68; 100)
odpowiedź całkowita, n	bd	7 (22%)	4 (27%)
odpowiedź częściowa, n	bd	18 (56%)	10 (67%)
stabilizacja choroby, n	bd	bd	1 (7%)
redukcja masy guza, n	bd	bd	15 (100%)
progresja choroby, n	bd	bd	2 (13%)

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

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

Zgodnie z raportem EMA z 2019 r. w podgrupie pediatrycznej z nowotworami litymi z obecnością genu fuzyjnego TRK odpowiedź na leczenie uzyskało 81% pacjentów.

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

- **populacja ogólna (dorośli i dzieci) – rak tarczycy z genem fuzyjnym NTRK**

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności dla populacji ogólnej z rakiem tarczycy z genem fuzyjnym NTRK.

Wyniki AR EMA 2019 pochodzą z drugiej rozszerzonej analizy podstawowej (ePAS2, ang. *extended primary analysis set 2*).

**Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności w populacji ogólnej na podstawie odnalezionych publikacji (Hong 2020, AR EMA 2019)**

Punkty końcowe	Hong 2020 N=24	AR EMA 2019 N=10
Data odcięcia danych	19.02.2019	30.07.2018
przeżycie wolne od progresji (PFS), miesiące	bd	zakres: 0,92; 31,38
odpowiedź na leczenie, n	19 (79%, zakres: 58; 93)	7 (70%, 95%CI: 35%; 93%)
mediana czasu odpowiedzi (DOR), miesiące	nie osiągnięto (zakres: 14,8; nie osiągnięto)	nie osiągnięto (zakres: 3,7, 29,8)
DOR ≥ 12 mies.	bd	86%

W analizie Hong 2020 odpowiedź na leczenie uzyskało 79% pacjentów z rakiem tarczycy z genem fuzyjnym NTRK.

Zgodnie z raportem EMA z 2019 r. w populacji ogólnej z rakiem tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TRK odpowiedź na leczenie uzyskało 70% pacjentów.

### **Analiza bezpieczeństwa**

- **Laetsch 2018**

W publikacji Laetsch 2018 raportowano głównie zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia – wystąpiły u 88% (n/N=21/24) pacjentów pediatrycznych.

Najczęściej w ramach zdarzeń niepożądanych 1-2. stopnia raportowano podwyższony poziom AIAT i AspAT – u 42% (n/N=10/24) dzieci, leukopenię, zmniejszoną liczbę neutrofilii oraz wymioty – każde raportowane u 21% (n/N=5/24) dzieci.

Jedynym efektem toksycznym prowadzącym do redukcji dawki był wzrost poziomu AIAT (3. stopnia).

Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych 4. stopnia związanych z leczeniem.

Raportowano dwa poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: nudności (3. stopnia) oraz zmniejszoną frakcją wyrzutową serca (3. stopnia).

- **Hong 2020**

W ocenie bezpieczeństwa wzięło udział 260 pacjentów zakwalifikowani do jednego z trzech badań, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę LARO. Analizowano pacjentów niezależnie od statusu genu fuzyjnego TRK.

W publikacji Hong 2020 raportowano przede wszystkim zdarzenia niepożądane 1-2. stopnia. Wskazano, że rodzaj i częstotliwość występowanie zdarzeń niepożądanych u dorosłych i dzieci były podobne.

U 39% (n=101) pacjentów dorosłych oraz u 7% (n=17) pacjentów pediatrycznych raportowano zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia.

Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane raportowano u 13% (n=33) pacjentów dorosłych oraz u <1% (n=2) pacjentów pediatrycznych.

**Tabela 7. Wyniki analizy bezpieczeństwa (Hong 2020)**

	Zdarzenia niepożądane			Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	
	1-2. stopnia	3. stopnia	4. stopnia	3. stopnia	4. stopnia
Zmęczenie	79 (30%)	6 (2%)	0	1 (<1%)	0
Podwyższony poziom AIAT	64 (25%)	7 (3%)	2 (<1%)	7 (3%)	1 (<1%)
Kaszel	71 (27%)	1 (<1%)	0	0	0
Zaparcia	69 (27%)	1 (<1%)	0	0	0
Anemia	44 (17%)	25 (10%)	0	6 (2%)	0
Podwyższony poziom AspAT	62 (24%)	6 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
Zawroty głowy	64 (25%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Nudności	62 (24%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
Wymioty	62 (24%)	2 (<1%)	0	0	0
Biegunka	59 (23%)	3 (1%)	0	0	0

	Zdarzenia niepożądane			Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	
	1-2. stopnia	3. stopnia	4. stopnia	3. stopnia	4. stopnia
<b>Gorączka</b>	50 (19%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0
<b>Duszność</b>	35 (13%)	6 (2%)	0	0	0
<b>Bóle mięśni</b>	38 (15%)	3 (1%)	0	2 (<1%)	0
<b>Obrzęk obwodowy</b>	40 (15%)	1 (<1%)	0	0	0
<b>Ból głowy</b>	38 (15%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
<b>Zmniejszona liczba neutrofilii</b>	18 (7%)	12 (5%)	2 (<1%)	4 (2%)	1 (<1%)
<b>Zmniejszona liczba leukocytów</b>	22 (8%)	7 (3%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0
<b>Hipokaliemia</b>	12 (5%)	8 (3%)	1 (<1%)	0	0
<b>Hipofosfatemia</b>	5 (2%)	9 (3%)	0	0	0

### 9.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Informacje na podstawie ChPL Vitrakvi

**Najczęstsze działania niepożądane jakiegokolwiek stopnia (występujące u  $\geq 1/10$  pacjentów)** związane ze stosowaniem leku Vitrakvi w zalecanej dawce w populacji dzieci z nowotworem ze stwierdzoną fuzją TRK (N = 37) to: anemia, neutropenia, leukopenia, nudności, zaparcia, wymioty, zmęczenie, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności AspAT, nieprawidłowy przyrost masy ciała oraz wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi.

Jak wskazano w ChPL. „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).”

### 9.3. Ograniczenia badań i analizy

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa w ocenianym wskazaniu (tj. dla populacji pediatrycznej z rakiem brodawkowym tarczycy i fuzją genu NTRK) – odnalezione badania (oraz analiza zbiorcza badań, Hong 2020) obejmują populację szerszą niż wnioskowana (zgodną ze wskazaniem zarejestrowanym);
- brak badań z grupą kontrolną – dostępne i omówione w niniejszej analizie dowody pochodzą z badań I lub II fazy (badania jednoramienne);
- 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.

## 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z pismem zlecającym Ministerstwa Zdrowia, produkt Vitrakvi sprowadzany jest z zagranicy na zasadzie importu docelowego.

Do przedmiotowego zlecenia MZ nie załączył szczegółowych informacji na temat dotychczasowego finansowania ocenianego produktu leczniczego w ramach importu docelowego. Produkt leczniczy Vitrakvi nie jest finansowany w ramach listy refundacyjnej.

### 10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W przedmiotowym zleceniu MZ przedstawiono informacje na temat ceny jednostkowej opakowania produktu leczniczego Vitrakvi (20 393,36 zł netto – opakowanie 100 ml, 20 mg/ml), bez wskazania planowanej do sprowadzenia ilości leku. Nie przedstawiono również informacji na temat wielkości populacji docelowej.

W związku z powyższym, w ramach oszacowań wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, przedstawiono koszty leczenia pojedynczego pacjenta przez okres jednego roku, z uwzględnieniem dawkowania zgodnego z ChPL Vitrakvi.

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> larotrektylibu dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę (200 mg/dzień), 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 (2000 mg substancji czynnej). Maksymalne roczne (365 dni) zapotrzebowanie na lek wynosi 73 000 mg dla 1 pacjenta.

Tabela 8. Ceny i koszty produktu leczniczego Vitrakvi – na podstawie zlecenia MZ

Cena leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Ilość substancji czynnej w opakowaniu	Maksymalne roczne zużycie substancji czynnej/pacjenta	Ilość opakowań koniecznych do rocznej terapii	Koszt rocznej terapii [PLN]
20 393,36 (netto) / 22 024,83 (brutto) <sup>A</sup>	2 000 mg	73 000 mg	37*	754 554,32 (netto) / 814 918,71 (brutto) <sup>A</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%);

\* dokładnie 36,5 – zaokrąglono do 37 dla przejrzystości oszacowań;

Oszacowany na podstawie dostępnych danych oraz opisanych powyżej założeń, roczny koszt leczenia 1 pacjenta preparatem Vitrakvi wnosi 754 554,32 zł netto (814 918,71 zł brutto).

Należy podkreślić, że na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od rzeczywistej ceny w/w produktów oraz liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na ich refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 25.11.2020 r., znak PLD.45340.3156.2020.AD (data wpłynięcia do AOTMiT: 25.11.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Vitrakvi, Larotrekty nib, roztwór doustny, fiolka á 100 ml, 20 mg/ml

we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem.

W dniu 4.12.2020 Agencja otrzymała z MZ pismo (z dnia 4.12.2020, znak: PLD.45340.3156.2020.3.AD), z prośbą o pilną realizację zlecenia, ze względu na stan pacjenta.

Przedmiotowa technologia medyczna była wcześniej oceniana w Agencji w ramach trybu RDTL (pismo z dnia 05.08.2020 r., znak PLD.4530.2232.2020.1.AK, raport Agencji nr: OT.422.89.2020, nr BIP: 173/2020). Zarówno Opinia Rady Przejrzystości (nr: 204/2020 z dnia 31.08.2020) jak i Opinia Agencji (nr: 99/2020 z dnia 4.09.2020) były pozytywne.

### Problem zdrowotny

Rak brodawkowaty tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek pęcherzykowych tarczycy i stanowi 90% lub więcej wszystkich przypadków zróżnicowanych raków tarczycy u dzieci. Według danych KRN z lat 2003-2013 nowe zachorowania na raka tarczycy w Polsce u osób poniżej 19. roku życia stanowią 2,3% wszystkich raków tarczycy (535 vs. 22 187).

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. Szczególnie niekorzystne jest powstanie niejedochwytnych przerzutów odległych.

### Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

W toku wyszukiwania odnaleziono wytyczne polskie (PTOK 2013, PGNE 2016, PGNE 2018) oraz europejskie (ETA 2019, ESMO 2019, ESMO 2020 – aktualizacja) dotyczące postępowania w raku tarczycy.

Wytyczne PTOK 2013 dotyczące nowotworów tarczycy opracowano na podstawie rekomendacji „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” przygotowanych przez Polską Grupę Nowotworów Endokrynnych (PGNE) oraz zatwierdzonych przez Komitet Naukowy Konferencji „Rak Tarczycy 2010” z 2010 r. W związku z tym, że odnaleziono nowsze wytyczne PGNE odstąpiono od opisywania zaleceń PTOK 2013.

Należy zaznaczyć, że jedynie polskie rekomendacje odnoszą 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 2016 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 odnoszą się do populacji pediatrycznej, a zgodnie z ChPL Lenvima (lenwatynib) oraz ChPL Nexavar (sorafenib) ww. terapie nie mają określonego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku do 18 r.ż.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej w populacji pediatrycznej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie



## Rekomendacje refundacyjne

W związku z pilnym charakterem zlecenia w trakcie prac odstąpiono od wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii medycznej (pismo MZ z dnia 4.12.2020, znak: PLD.45340.3156.2020.3.AD).

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których populację stanowili pacjenci pediatryczni z rakiem brodawkowatym tarczycy. W związku z tym w raporcie 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, Laetsch 2018) opisujące badania I/II fazy (SCOUT i NAVIGATE), w tym analizę zbiorczą badań. Dane uzupełniono o raport EMA z 2019 r.

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.

#### Skuteczność

- populacja pediatryczna – guzy lite

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

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

Zgodnie z raportem EMA z 2019 r. w podgrupie pediatrycznej z nowotworami litymi z obecnością genu fuzyjnego TRK, odpowiedź na leczenie uzyskało 81% pacjentów.

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

- populacja ogólna (dorośli i dzieci) – rak tarczycy z genem fuzyjnym NTRK

W analizie Hong 2020 odpowiedź na leczenie uzyskało 79% pacjentów z rakiem tarczycy z genem fuzyjnym NTRK.

Zgodnie z raportem EMA z 2019 r. w populacji ogólnej z rakiem tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TRK odpowiedź na leczenie uzyskało 70% pacjentów

#### 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 AIAT 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 frakcję 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.

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).”

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

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> larotrektylibu dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę (200 mg/dzień), 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 (2000 mg substancji czynnej). Maksymalne roczne (365 dni) zapotrzebowanie na lek wynosi 73 000 mg dla 1 pacjenta.

Oszacowany na podstawie dostępnych danych oraz opisanych powyżej założeń, roczny koszt leczenia 1 pacjenta preparatem Vitrakvi wnosi 754 554,32 zł netto (814 918,71 zł brutto).

Należy podkreślić, że na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od rzeczywistej ceny w/w produktów oraz liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na ich refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

### **Opinie ekspertów**

W związku z pilnym charakterem zlecenia, w trakcie prac odstąpiono od występowania o opinie ekspertów klinicznych.

## 12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Hong 2020	Hong DS, et al., Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials, <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Apr;21(4): 531-540.
Laetsch 2018	Laetsch TW, et al., Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study, <i>Lancet Oncol.</i> 2018 May; 19(5): 705–714.
NCT02637687 (SCOUT)	ClinicalTrials.gov: NCT02637687, A Study to Test the Safety and Efficacy of the Drug Larotrectinib for the Treatment of Tumors With NTRK-fusion in Children (SCOUT) / A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02637687">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02637687</a>
NCT02576431 (NAVIGATE)	ClinicalTrials.gov: NCT02576431, A Study to Test the Effect of the Drug Larotrectin b in Adults and Children With NTRK-fusion Positive Solid Tumors (NAVIGATE) / A Phase 2 Basket Study of the Oral TRK Inhibitor Larotrectinib in Subjects With NTRK Fusion-positive Tumors, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576431">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576431</a>
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2019	Filetti S, et al., Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Ann Oncol.</i> 2019 Dec 1;30(12): 1856-1883.
ESMO 2020	Filetti S, et al., Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, NEW: Thyroid Cancer Guidelines Slide Set published 16 April 2020, <a href="https://www.esmo.org/content/download/286312/5688706/1/Clinical-Practice-Guidelines-Slide-Set-Thyroid-Cancer.pdf">https://www.esmo.org/content/download/286312/5688706/1/Clinical-Practice-Guidelines-Slide-Set-Thyroid-Cancer.pdf</a>
ETA 2019	Fugazzola L, et al., 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer, <i>Eur Thyroid J.</i> 2019 Oct;8(5): 227-245.
PGNE 2016	Niedziela M, et al., Diagnostics and treatment of differentiated thyroid carcinoma in children – Guidelines of Polish National Societies, <i>Endokrynol Pol.</i> 2016;67(6):628-642
PGNE 2018	Jarząb B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, et al., Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma 2018 Update. <i>Endokrynol Pol</i> 2018; 69 (1): 34–74.
PTOK 2013	Herman K, Jarząb M, Fijolek-Warszewska A, et al., red. Herman K, Jarząb M. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r., 386-401.
Pozostałe publikacje	
OT.4331.68.2019 Nexavar	Wniosek o objęcie refundacją leku Nexavar (sorafenib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/ oksyfilnym – z komórek Hürthle’a rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD10 C73)”, <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6469-293-2019-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6469-293-2019-zlc</a>
OT.422.89.2020	Vitakvi (larotrektytib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/173/RPT/OT.422.89.2020_Vitakvi_rak_tarczycy_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/173/RPT/OT.422.89.2020_Vitakvi_rak_tarczycy_BIP.pdf</a>
OT.422.47.2018 Nexavar	Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy (ICD10: C73). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5792-211-2018-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5792-211-2018-zlc</a>
OT.4311.5.2020 Vitakvi	Vitakvi (larotrektytib) we wskazaniu: desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej – Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6679-78-2020-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6679-78-2020-zlc</a>
AR EMA 2019	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Vitakvi, International non-proprietary name: larotrectinib, Procedure No. EMEA/H/C/004919/0000, 25 July 2019, EMA/CHMP/469135/2019, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitakvi-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vitakvi-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>
ChPL Vitakvi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitakvi (data ostatniej aktualizacji: 31.07.2020 r.)
Obwieszczenie MZ z 18.02.2020	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 19.08.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	Search: (((thyroid[Title/Abstract]) OR (thyroid*[Title/Abstract]) OR ("Thyroid Gland"[Mesh])) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract])))) OR ("Thyroid Cancer, Papillary"[Mesh])) AND ("larotrectinib" [Supplementary Concept]) OR (((((((larotrectinib[Title/Abstract]) OR (Vitrakvi[Title/Abstract])) OR (LOXO-101[Title/Abstract])) OR (LOXO 101[Title/Abstract])) OR (LOXO101[Title/Abstract])) OR (ARRY-470[Title/Abstract])) OR (ARRY470[Title/Abstract])) OR (ARRY 470[Title/Abstract]))	10
	Search: ("larotrectinib" [Supplementary Concept]) OR (((((((larotrectinib[Title/Abstract]) OR (Vitrakvi[Title/Abstract])) OR (LOXO-101[Title/Abstract])) OR (LOXO 101[Title/Abstract])) OR (LOXO101[Title/Abstract])) OR (ARRY-470[Title/Abstract])) OR (ARRY470[Title/Abstract])) OR (ARRY 470[Title/Abstract]))	140
#11	Search: (((thyroid[Title/Abstract]) OR (thyroid*[Title/Abstract]) OR ("Thyroid Gland"[Mesh])) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract])))) OR ("Thyroid Cancer, Papillary"[Mesh]))	79 484
#10	Search: (((thyroid[Title/Abstract]) OR (thyroid*[Title/Abstract]) OR ("Thyroid Gland"[Mesh])) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]))))	79 411
#9	Search: ("Neoplasms"[Mesh]) OR (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]))	4 210 267
#8	Search: ((thyroid[Title/Abstract]) OR (thyroid*[Title/Abstract])) OR ("Thyroid Gland"[Mesh])	205 630
#7	Search: "Thyroid Gland"[Mesh] Sort by: Most Recent	57 195
#6	Search: (thyroid[Title/Abstract]) OR (thyroid*[Title/Abstract])	197 613
#5	Search: (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]))	3 032 063
#4	Search: "Neoplasms"[Mesh] Sort by: Most Recent	3 351 732
#3	Search: "Thyroid Cancer, Papillary"[Mesh] Sort by: Most Recent	4 212
#2	Search: (((((((larotrectinib[Title/Abstract]) OR (Vitrakvi[Title/Abstract])) OR (LOXO-101[Title/Abstract])) OR (LOXO 101[Title/Abstract])) OR (LOXO101[Title/Abstract])) OR (ARRY-470[Title/Abstract])) OR (ARRY470[Title/Abstract])) OR (ARRY 470[Title/Abstract]))	131
#1	Search: "larotrectinib" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	48