

**Opinia nr 16/2021  
z dnia 24 lutego 2021 r.  
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku  
Lorviqua, lorlatinib, tabletki powlekane á 25 mg  
we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją  
genu ALK (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka,  
druga wznowa choroby,  
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 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lorviqua, lorlatinib, tabletki powlekane á 25 mg, we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK, (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka, druga wznowa choroby, u pacjentów po niepowodzeniu leczenia wieloma liniami chemioterapii, leczenia chirurgicznego, radioterapii 131I-MIBG, autologicznej transplantacji komórek macierzystych oraz immunoterapii.

**Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Lorviqua, lorlatinib, tabletki powlekane á 25 mg, we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka, druga wznowa choroby, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wytyczne kliniczne, w przypadku progresji lub wznowy zaawansowanego nerwiaka zarodkowego po przeprowadzonym uprzednio intensywnym leczeniu, zalecają chemioterapię z użyciem temodalu (temozolomid) i irinotekanu, a także zastosowanie kryzotynibu lub innego inhibitora ALK. W rekomendacjach NCI 2020 lorlatinib jest wymieniany jako terapia obiecująca, poddawana obecnie badaniom klinicznym.

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami (off-label). Jednakże u pacjenta potwierdzono obecność mutacji genu ALK, która stanowi jeden z punktów uchwytu i mechanizmu działania lorlatinibu.

Do przeglądu systematycznego włączono badanie kliniczne I fazy NANT2015-02, w którym oceniano, m.in. bezpieczeństwo, parametry farmakokinetyczne i aktywność

przeciwnowotworową lorlatynibu u dzieci, młodzieży i pacjentów dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym z obecną mutacją genu ALK. W podgrupie uczestników w wieku poniżej 18 r. ż. i powierzchni ciała <1,73 m<sup>2</sup> odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 5 z 21 pacjentów, a stabilizację choroby u 5 z 21 pacjentów. Należy mieć na uwadze, iż przedstawione wyniki badań pochodzą z abstraktów i prezentacji konferencyjnej, a badanie nie zostało zakończone.

Zgodnie z opinią eksperta załączoną do zlecenia, z powodu stwierdzonej u pacjenta odmiany mutacji genu ALK, zastosowanie inhibitorów ALK I generacji, w tym kryzotynibu, byłoby nieskuteczne. Zarówno ekspert, jak i wytyczne National Cancer Institute wskazują na skuteczność lorlatynibu wobec niektórych mutacji ALK, które nie są wrażliwe na terapię kryzotynibem. Ekspert wskazał również, że lorlatynib w skojarzeniu z chemioterapią według protokołu GPOH jest stosowany u dzieci z neuroblastoma w Klinice Onkologii Dziecięcej w Berlinie i obecnie nie obserwuje się istotnych toksyczności tego sposobu leczenia.

W przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne refundowane opcje terapeutyczne zgodne z wytycznymi klinicznymi, a odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów. Tym samym finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

#### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku

- Lorviqua, lorlatinib, tabletki powlekane á 25 mg

we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK, (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka, druga wznowa choroby, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Pacjent pediatryczny (10-letni) jest leczony z powodu zwojaka zarodkowego współczulnego (neuroblastoma, nerwiak płodowy, nerwiak zarodkowy) z rozpoznany rozległym guzem jamy brzusznej wychodzącym z prawego nadnercza, penetrującym do tylnego śródpiersia. Pacjent był leczony z powodu pierwszej wznowy choroby, uzyskując stan jej remisji. Obecnie stwierdzono drugą wznowę choroby - guz w klatce piersiowej. W badaniu histopatologicznym wskazano fragmenty płuca z naciekiem słabo zróżnicowanej postaci neuroblastoma.

U pacjenta potwierdzono mutację genu ALK oraz obecność amplifikacji guza N-MYC.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu u pacjenta zastosowano:

- wiele linii chemioterapii (COJEC, TVD, megachemioterapia BuMeI, irynotekan+temozolomid, N5+N5 zmodyfikowany),
- wykonano zabieg usunięcia guza drogą laparotomii,
- radioterapię <sup>131</sup>I-MIBG,
- autologiczną transplantację komórek macierzystych,
- immunoterapię przeciwciałami anty-GD2 i leczenie kwasem 13-cis retinowym.

Od listopada 2020 r. rozpoczęto leczenie inhibitorem kinazy ALK trzeciej generacji (lorlatinib), który został sfinansowany ze środków charytatywnych na okres 1 miesiąca. Aktualnie pacjent jest w dobrym stanie ogólnym, ze stabilną funkcją życiowo ważnych narządów. Z powodu niedoczynności tarczycy pacjent zażywa Euthyrox (lewotyroksyna).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Neuroblastoma jest złośliwym nowotworem, który rozwija się z listewki nerwowej. Objawia się guzem lub masami guzowatymi w obrębie jamy brzusznej albo wokół rdzenia kręgowego, klatki piersiowej, szyi lub miednicy. Nowotwór może rozwijać się wszędzie tam, gdzie znajdują się embrionalne komórki części współczulnej układu autonomicznego. Objawy neuroblastomy różnią się ze względu na lokalizację guza.

Jest to jeden z najczęstszych guzów litych występujących pozaczaszkowo u dzieci i stanowi 5-7% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego. Dotyczy przede wszystkim małych dzieci, średni wiek, w którym stawiane jest rozpoznanie wynosi 2 lata, 25% rozpoznań stwierdzane jest u dzieci poniżej 1. roku życia. Rocznie stwierdza się 6-11 zachorowań na 1 mln dzieci w wieku 0-15 lat, 50% guzów występuje przed 2 r.ż., a 90% przed 5 r.ż. W Polsce rozpoznaje się rocznie około 60-70 nowych zachorowań.

Amplifikacja onkogenu N-Myc stanowi najsilniejszy marker złej prognozy. Za niekorzystne rokowniczo uważa się również: zaawansowane stadium choroby, wiek powyżej 2 roku życia, lokalizacja guza w obrębie jamy brzusznej a także podwyższone stężenie we krwi ferrytyny, dehydrogenazy mleczanowej, neurospecyficznej enolazy.

Dzięki wdrożeniu odpowiedniego leczenia, wskaźnik 5-letniego przeżycia u dzieci poniżej 1. roku życia wynosi ok. 90%, a u dzieci powyżej 1. roku życia ok. 65%.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ wnioskowane wskazanie dotyczy pacjenta leczonego z powodu nerwiaka zarodkowego współczulnego różnymi schematami chemioterapii, radioterapią, immunoterapią z zastosowaniem przeciwciał anti-GD2, kwasem 13-cis retinowym. Pacjent przeszedł również zabieg auto-HSCT, leczenie minimalnej choroby resztkowej oraz terapię wysokimi dawkami radioaktywnego jodu 131I-MIBG.

Pacjent jest zaliczany do grupy wysokiego ryzyka ze względu na współwystępujące niekorzystne zmiany genetyczne, m. in. mutacje genu ALK i N-MYC.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu dzieci z neuroblastoma (NBL) wysokiego ryzyka stosuje się wielolekową chemioterapię (protokół COJEC: cyklofosfamid, winkrystyna, cisplatyna, etopozyd, karboplatyna, topotekan), zabieg chirurgiczny (próby całkowitej resekcji guza), chemioterapię skojarzoną z immunoterapią (temozolomid w skojarzeniu z irynotekaniem i dinutuksymabem), autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, radioterapię, a także leczenie lekiem 131I-MIBG (lek zawierający postać radioaktywnego jodu I 131) oraz przeprowadzenie tak zwanej terapii choroby resztkowej izotretynoiną w połączeniu tylko z przeciwciałami anti-GD2 lub również z interleukiną 2. Intensywność leczenia zależy od wieku dziecka, stopnia zaawansowania i cech biologicznych choroby.

Rekomendacje polskie i międzynarodowe (PTOK 2011, SIOP/PODC 2015) wymieniają w przypadku progresji lub wznowy choroby po przeprowadzeniu intensywnego leczenia zaawansowanej postaci NBL, chemioterapię z użyciem temodalu i irinotekanu, natomiast

rekomendacje amerykańskie (NCI 2020) jako opcję w przypadku pacjentów z mutacjami ALK w nawrotowym NBL, wymieniają kryzotynib lub inny inhibitor ALK. Lorlatynib wspomniany jest jedynie przez wytyczne amerykańskie jako terapia obiecująca (na bazie wstępnych wyników badania I fazy NCT03107988), nad którą planowane są dodatkowe badania. Wg autorów wytycznych ze względu na brak standardowej terapii w nawrotowym NBL pacjenci powinni również rozważyć udział w badaniach klinicznych.

Zgodnie z opinią eksperta, występująca mutacja genu ALK uniemożliwia zastosowanie innych inhibitorów ALK ze względu na brak skuteczności kryzotynibu (inhibitor ALK I-generacji) we wnioskowanym przypadku oraz faktu, iż inhibitory ALK II generacji nie posiadają obecnie ugruntowanej pozycji w leczeniu analizowanego wskazania.

Dinutuksymab beta był oceniany przez Agencję w ramach programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)” oraz w ramach RDTL we wskazaniu nerwiak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47.9) u pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem wznowy choroby. Otrzymał on odpowiednio, pozytywną opinię Agencji oraz pozytywną opinię Prezesa Agencji. Jednakże lek ten był już wykorzystany w terapii pacjenta.

Podsumowując, biorąc pod uwagę powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) za technologię alternatywną dla wnioskowanej terapii przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Lorlatynib jest selektywnym, kompetencyjnym względem ATP inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK i inhibitorem kinazy tyrozynowej onkogenu ROS1 (c-ros onkogenu 1).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lorviqua jest on zarejestrowany w poniższych wskazaniach:

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanzacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. anaplastic lymphoma kinase), u których doszło do progresji choroby:
  - po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK (TKI, ang. tyrosine kinase inhibitor); lub
  - po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK.

Wnioskowane wskazanie, tj. nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK, nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami (off-label).

W materiałach załączonych do wniosku MZ zawarto informację, iż u pacjenta rozpoznano mutację genu ALK oraz obecność amplifikacji guza N-MYC.

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

Do przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono wielośrodkowe otwarte badanie NANT I fazy w którym oceniano m.in. bezpieczeństwo, parametry farmakokinetyczne

i aktywność przeciwnowotworową lorlatynibu u dzieci, młodzieży i pacjentów dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym z obecną mutacją genu ALK.

Do badania włączono 32 pacjentów:

- Grupa A1 (pacjenci  $\leq 18$  r.ż. i pow. ciała  $< 1,73\text{m}^2$ ): 21
- Grupa A2 (pacjenci  $> 18$  r.ż. lub pow. ciała  $\geq 1,73\text{ m}^2$ ): 11

Lorlatynib stosowano raz na dobę w 28 dniowych cyklach. Ocenie poddano następujące schematy dawkowania:

- pacjenci  $\leq 18$  r.ż. i pow. ciała  $< 1,73\text{ m}^2$ : 45, 60, 75, 95, 115 mg/m<sup>2</sup>/dobę;
- pacjenci  $> 18$  r.ż. lub pow. ciała  $\geq 1,73\text{ m}^2$ : 100, 150 mg/dobę.

Wcześniejsze leczenie inhibitorami ALK było stosowane u 14 z 32 pacjentów (44%).

Ze względu na fakt, iż zlecenie MZ dotyczy pacjenta pediatrycznego, przedstawiono wyniki raportowane dla podgrupy pacjentów w wieku  $\leq 18$  r.ż. i pow. ciała  $< 1,73\text{ m}^2$  (grupa A1).

#### *Skuteczność*

Mediana otrzymanych cykli leczenia wyniosła 2 (zakres 1-23) w grupie A1 (pacjenci  $\leq 18$  r.ż. i pow. ciała  $< 1,73\text{ m}^2$ ) oraz 10,5 (2-31) w grupie A2.

Ocena odpowiedzi na leczenie była możliwa u 18/21 pacjentów z grupy A1 (pacjenci  $\leq 18$  r.ż. i pow. ciała  $< 1,73\text{m}^2$ ). Odpowiedź całkowitą (ang. complete response), odpowiedź częściową (ang. partial response, PR), odpowiedź mniejszą (ang. minor response, MR), stabilizację choroby (ang. stable disease, SD) obserwowano odpowiednio u 1/21 (5%), 1/21 (5%), 3/21 (14%) i 5/21 (22%) pacjentów (CR/PR/MR = 24%). Progresję choroby wystąpiła u 10/21 pacjentów z grupy A1 (52%).

#### *Bezpieczeństwo*

Nie obserwowano toksyczności limitującej stosowaną dawkę (DLT) oraz neurotoksyczności w podgrupie 3 pacjentów pediatrycznych leczonych dawką 45-75 mg/m<sup>2</sup>. Brak DLT raportowano u 5 z 10 pacjentów leczonych dawką 95 mg/m<sup>2</sup> w ciągu dwóch cykli leczenia. Wystąpienie biegunki 3 stopnia odnotowano u 1/3 pacjentów leczonych dawką 115 mg/m<sup>2</sup>.

Dane dotyczące najczęściej raportowanych działań niepożądanych związane z zastosowanym leczeniem przedstawiono ogółem dla wszystkich pacjentów analizowanych badaniu (N=32, grupa A1 + A2). Najczęściej raportowano: hiperlipamię (29/32 (90%), stopień 1-3), przyrost masy ciała (28/32 (88%), stopień 1-3), podwyższony poziom cholesterolu (26/32 (86%), stopień 1-3), podwyższony poziom AspAT (20/32 (63%), stopień 1-3) i ALAT (21/32 (66%), stopień 1-3). Anemia stanowiła najczęściej obserwowane zdarzenie hematologiczne (12/32 (38%), stopień 1-3).

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez lekarza składającego wniosek, nie zaobserwowano istotnych toksyczności podczas terapii lorlatynibem w skojarzeniu z chemioterapią, według protokołu GPOH, stosowanej u dzieci z neuroblastoma w Klinice Onkologii Dziecięcej w Berlinie.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Lorviqua najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: hipercholesterolemia (84,4%), hipertriglicydemia (67,1%), obrzęki

(54,6%), neuropatia obwodowa (47,8%), zaburzenia funkcji poznawczych (28,8%), zmęczenie (28,1%), zwiększenie masy ciała (26,4%), ból stawów (24,7%), objawy zaburzeń nastroju (22,7%) oraz biegunka (22,7%). Konieczność zmniejszenia dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiła u 23,4% pacjentów otrzymujących lorlatynib.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były obrzęki i neuropatia obwodowa. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 3,1% pacjentów przyjmujących lorlatynib. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia były objawy zaburzeń funkcji poznawczych.

U pacjentów leczonych lorlatynibem dochodziło do ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych z estrony układu oddechowego, wskazujących naILD i (lub) zapalenie płuc. Każdy pacjent zgłaszający zaostrenie objawów ze strony układu oddechowego sugerującychILD i (lub) zapalenie płuc (np. duszność, kaszel i gorączkę) powinien być niezwłocznie przebadany pod kątem wystąpienia tych chorób. W zależności od nasilenia objawów leczenie lorlatynibem należy wstrzymać i (lub) zakończyć

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

Wskazanie, którego dotyczy wniosek, nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Lorviqua. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

#### *Ograniczenia analizy*

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Brak randomizowanych badań odnoszących się zarówno do efektywności klinicznej jak i bezpieczeństwa stosowania lorlatinibu w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym z obecną mutacją genu ALK.
- Badanie odnalezione w ramach przeglądu jest badaniem I-fazy.
- Wyniki badania NANT dostępne są jedynie w formie dwóch abstraktów i prezentacji konferencyjnej. Jednocześnie ze względu na fakt, iż zidentyfikowano niewielkie rozbieżności między danymi raportowanymi w powyższych doniesieniach, przedstawiono wyniki dotyczące pacjentów pediatrycznych zawarte w prezentacji Goldsmith 2020b, która obejmuje najdłuższy okres rekrutacji pacjentów (od 09.2017 r. do 03.2020) oraz zawiera najbardziej szczegółowe dane.
- Populacja włączona do badania nie odpowiada w pełni historii leczenia pacjenta, która została zawarta w zleceniu MZ.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia, koszt 3 miesięcy terapii lekiem Lorviqua wyniesie [REDAKT] netto, czyli [REDAKT] zł brutto.

Cena jednego opakowania leku Lorviqua zawierającego 90 tabletek á 25 mg to [REDAKT] zł.

Produkt leczniczy Lorviqua 25 mg w 2020 roku był przedmiotem oceny AOTMiT w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Cena brutto opakowania zawierającego 90 tabletek leku przedstawiona we wniosku była [REDAKT] i wynosiła [REDAKT] co przy wskazanej liczbie opakowań niezbędnej do 3-miesięcznej terapii daje koszt brutto w wysokości ok. [REDAKT]

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

Ze względu na brak możliwości pozyskania danych dotyczących liczby pacjentów pediatrycznych z nerwiakiem zarodkowym współczulnym z obecną mutacją genu ALK z grupy wysokiego ryzyka, u których zastosowano wiele linii leczenia, przedstawiono koszty finansowania wnioskowanej terapii w przeliczeniu na 1 pacjenta.

### **Rekomendacje refundacyjne**

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Lorviqua.

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

Uwzględniono 3 rekomendacje odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2011
- National Cancer Institute (NCI PDQ) 2021
- International Society of Pediatric Oncology / Pediatric Oncology in Developing Countries (SIOP/PODC) 2015

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że obecnie w przypadku pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym (NBL) nie ma jednego ustalonego schematu postępowania.

W leczeniu dzieci z NBL wysokiego ryzyka stosuje się: wielolekową chemioterapię (protokół COJEC: cyklofosfamid, winkrystyna, cisplatyna, etopozyd, karboplatyna, topotekan), zabiegi chirurgiczne (próby całkowitej resekcji guza), chemioterapię skojarzoną z immunoterapią (temozolomid w skojarzeniu z irinotekanem i dinutuksymabem), autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, radioterapię, a także leczenie lekiem 131I-MIBG (lek zawierający postać radioaktywnego jodu I<sup>131</sup>) oraz przeprowadzenie terapii choroby resztkowej izotretynoiną w połączeniu z przeciwciałami anty-GD2 lub z dołączeniem dodatkowo interleukiny 2. Intensywność leczenia jest zależna od wieku dziecka, stopnia zaawansowania i cech biologicznych choroby.

Rekomendacje polskie i międzynarodowe (PTOK 2011, SIOP/PODC 2015), w przypadku progresji lub wznowy choroby po przeprowadzeniu intensywnego leczenia zaawansowanej postaci NBL, wymieniają chemioterapię z użyciem temodalu i irinotekanu.

Rekomendacje amerykańskie (NCI 2020), w przypadku pacjentów z mutacjami ALK w nawrotowym NBL, wskazują na zastosowanie kryzotyribu lub innego inhibitora ALK.

Lorlatinib jest wymieniany w wytycznych amerykańskich jako terapia obiecująca, ze względu na wstępne wyniki badania I fazy NCT03107988 oraz fakt, iż są planowane dodatkowe badania.

Warto zaznaczyć, iż wytyczne PTOK 2011 i SIOP/PODC 2015 zostały opublikowane przed zarejestrowaniem inhibitorów trzeciej generacji, w tym lorlatinibu.

Według autorów wytycznych, ze względu na brak standardowej terapii w nawrotowym NBL pacjenci powinni również rozważyć udział w badaniach klinicznych.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.01.2021 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3875.2020.1.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Lorviqua (lorlatinib) tabletki powlekane à 25 mg, we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka, druga wznowa choroby, 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.U. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 38/2021 z dnia 23 lutego 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lorviqua (lorlatinib) we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka, druga wznowa choroby oraz raportu nr OT.412.7.2021 „Lorviqua (lorlatinib) we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny z obecną mutacją genu ALK (ICD-10: C47.9), grupa bardzo wysokiego ryzyka, druga wznowa choroby”, data ukończenia: 17.02.2021 r.