

Rekomendacja nr 95/2020

z dnia 28 grudnia 2020 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Vitrakvi (larotrekty nib)**

we wskazaniu:

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

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Vitrakvi (larotrekty nib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Vitrakvi (larotrekty nib), we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem, w trybie określonym w art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.). Jednocześnie należy podkreślić, że w tożsamym przypadku została wydana pozytywna opinia na finansowanie ww. technologii lekowej w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Pod uwagę wzięto, że zgodnie z danymi z publikacji Hong 2020 i Laetsch 2018 zaobserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie w populacji pediatrycznej (odpowiednio 92% i 93%), niezależnie od obecności genu fuzyjnego NTRK, jaki z jego obecnością. Wśród opisanej w publikacji Hong 2020 populacji ogólnej (dorośli i dzieci), z rakiem tarczycy z genem fuzyjnym NTRK, odpowiedź na leczenie uzyskało 79% pacjentów. Profil bezpieczeństwa był akceptowalny, w większości występowały zdarzenia niepożądane 1. i 2. stopnia.

W przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi klinicznymi i jednocześnie odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji. Tym samym refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Vitrakvi, Larotrektylib, roztwór doustny, fiolka á 100 ml, 20 mg/ml, we wskazaniu: rak brodawkowy tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem, 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.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak tarczycy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się:

- z komórek pęcherzykowych tarczycy:
 - raki zróżnicowane (DTC, ang. differentiated thyroid cancer):
 - rak 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,
 - raki niskozróżnicowane (PDTC, ang. poorly differentiated thyroid cancer), które mają bardziej agresywny przebieg i gorsze rokowanie niż DTC.
 - raki niezróżnicowane (anaplastyczne – 2 – 5%),
- z komórek C (okołopęcherzykowych) wytwarzających kalcytoninę,
 - rak rdzeniasty (5%).

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

Przebieg choroby (raka tarczycy) ma pozytywną prognozę, gdy leczenie jest wdrożone wcześnie (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.

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

Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych wytycznych klinicznych brak jest danych o skuteczności leczenia systemowego zróżnicowanego (w tym brodawkowatego) raka tarczycy u dzieci. Rekomendacje PGNE 2016 jako opcję terapeutyczną wskazują udział w badaniach klinicznych oraz nie przedstawiają substancji czynnych, które można by było zastosować w ocenianej populacji.

Podsumowując, mając pod uwagę powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego sprowadzanego 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.) można stwierdzić, że brak jest technologii alternatywnej dla wnioskowanej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Vitakvi jako substancję czynną zawiera larotrekty nib, który jest kompetycyjnym inhibitorem dla adenosynotryfosforanu (ATP) oraz selektywnym inhibitorem kinazy receptora tropomiozyny (TRK). Celem działania larotrekty nibu jest rodzina białek TRK (TRKA, TRKB i TRKC), które są kodowane odpowiednio przez geny NTRK1, NTRK2 i NTRK3. W modelach nowotworów in vitro i in vivo larotrekty nib 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Vitakvi w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK),

- są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku, których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby
- oraz nie mają zadowalających opcji leczenia.

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Vitakvi.

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

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

Do analizy klinicznej włączono dwie publikacje:

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

Wspomniane powyżej publikacje oceniają skuteczność i bezpieczeństwo larotrektylibu w leczeniu guzów litych:

- badanie SCOUT - bez względu na występowanie fuzji genu NTRK u dzieci;
- badanie NAVIGATE - wykazujących fuzję genu NTRK w populacji dorosłych i dzieci.

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

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

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

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.

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

Skuteczność

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

Populacja pediatryczna – guzy lite

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

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

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

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

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

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

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

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

Bezpieczeństwo

W publikacji Laetsch 2018 raportowano głównie zdarzenia niepożądane 1. lub 2. stopnia – u 88% pacjentów pediatrycznych. Najczęściej w ramach zdarzeń niepożądanych 1-2. stopnia raportowano podwyższony poziom ALAT (aminotransferaza alaninowa) i AspAT (aminotransferaza asparaginianowa) – u 42% dzieci, leukopenię, zmniejszoną liczbę neutrofilii oraz wymioty – każde raportowane u 21% dzieci. Raportowano dwa poważne zdarzenia niepożądane 3. stopnia związane z leczeniem: nudności oraz zmniejszoną frakcją wyrzutową serca. Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych 4. stopnia związanych z leczeniem.

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

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według ChPL Vitrakvi najczęstszymi działaniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia (występującymi u $\geq 1/10$ pacjentów) związanymi ze stosowaniem leku w zalecanej dawce w populacji dzieci z nowotworem ze stwierdzoną fuzją TRK (N = 37) są: anemia, neutropenia, leukopenia, nudności, zaparcia, wymioty, zmęczenie, zwiększenie aktywności ALAT, 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).”

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek, zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Vitrakvi. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez European Medicines Agency (EMA) na etapie rejestracji. W raporcie oceniającym EMA podkreślono, że dostępne dane kliniczne są niepełne – wskazano m.in. na niedojrzałość danych klinicznych oraz jednoramienny charakter badań. W związku z powyższym uznano, że dla produktu leczniczego Vitrakvi zasadne jest dopuszczenie do obrotu zgodnie z procedurą pozwolenia warunkowego (ang. *conditional approval*) oraz prowadzenie dodatkowego monitorowania.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa w ocenianym wskazaniu (tj. dla populacji pediatrycznej z rakiem brodawkowatym tarczycy i fuzją genu NTRK) – odnalezione

badania (oraz analiza zbiorcza badań [Hong 2020]) obejmują populację szerszą niż wnioskowana (zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym);

- Zgodnie z ChPL Vitrakvi: „Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również towarzyszących zmian genetycznych. Dlatego Vitrakvi należy stosować, tylko jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia)”;
- W badaniach nie analizowano wyników dotyczących przeżycia pacjentów (całkowite przeżycie [OS] oraz przeżycie wolne od progresji [PFS]), z wyjątkiem AR EMA 2019: FPS zakres 0,92; 31,38 miesięcy), co jest istotne z uwagi na charakter chorób nowotworowych;
- Brak badań z grupą kontrolną – dostępne i omówione w niniejszej analizie dowody pochodzą z badań I lub II fazy (badania jednoramienne). Jest to wczesny etap badań klinicznych, w którym ocenia się bezpieczeństwo i skuteczność badanego leku a także ustala się dawkę stosowaną w kolejnych fazach badań. Badania III fazy dostarczają informacji o skuteczności leku i efektywności terapii;
- 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);
- Analiza zbiorcza Hong 2020 uwzględni również badanie przeprowadzone wyłącznie na populacji pacjentów w wieku < 18 r.ż.;
- Oba badania otrzymały 7/8 pkt w skali NICE. Utrata 1 pkt wynika z braku informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badań;
- 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

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że we wniosku nie wskazano planowanej do sprowadzenia ilości leku. W związku z powyższym 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. Zalecana dawka u dzieci i młodzieży to 100 mg/m² larotrektylibu dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę, do progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.” Natomiast jedno opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego Vitrakvi (20 mg/ml roztwór doustny, EU/1/19/1385/003) zawiera 100 ml roztworu doustnego. Mając powyższe na względzie, w celu zapewnienia ciągłości 12-miesięcznej terapii, uwzględniając dawkowanie zgodne z ChPL Vitrakvi, należałoby zużyć około 37 opakowań leku.

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia oszacowany koszt 12 miesięcy terapii pojedynczego pacjenta wynosi: ██████████ PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność dotyczącą rzeczywistego zużycia leku, jego ceny oraz liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na ich refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach wydania zgody na ich refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianego wskazania:

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

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

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

W pozostałych odnalezionych wytycznych (europejskich: ESMO 2019/2020, ETA 2019) nie wyszczególniono zaleceń dla populacji pediatrycznej. 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) wspomniane terapie nie mają określonego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku do 18 r.ż..

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.11.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.3156.2020.AD) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie wydawania zgody na refundację: Vitrakvi (larotrektytib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem, 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.), na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 95/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Vitrakvi (larotrektytib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem oraz raportu nr OT.4311.25.2020 „Vitrakvi (larotrektytib) we wskazaniu: rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem”, data ukończenia: 09.12.2020 r.