



Rekomendacja nr 86/2023

z dnia 4 sierpnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Rozlytrek (entrektytib)

w ramach programu lekowego

„Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej
kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rozlytrek (entrektytib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)” **pod warunkiem** dalszego obniżenia kosztów leczenia i wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który umożliwi zabezpieczenie całkowitego wpływu na budżet płatnika.

Uzasadnienie rekomendacji

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania entrektytibu oceniano w czterech badaniach jednoramiennych (bez grupy kontrolnej), natomiast przedstawione w analizie klinicznej wyniki pochodzą

Wnioskowanie na podstawie powyższych dowodów jest utrudnione z uwagi na niedojrzałość wyników, a także ze względu na brak bezpośredniego porównania z innymi metodami leczenia.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oszacowany wskaźnik ICUR znajduje się progu opłacalności. Jendocześnie prognozowany według wnioskodawcy wydatków związany z finansowaniem produktu Rozlytrek (entrektytib), z perspektywy NFZ, sięga ok. w drugim roku refundacji.

Najnowsze zagraniczne wytyczne postępowania medycznego (NCCN 2023, ESMO 2022) zalecają stosowanie ocenianej technologii w przypadku guzów z fuzją genu NTRK. W polskich wytycznych (PTOK 2023) nie odniesiono się natomiast do możliwości stosowania entrektytibu w żadnym z analizowanych wskazań.

W rekomendacjach refundacyjnych z innych krajów podkreślano niepewności związane zarówno z przeprowadzoną analizą kliniczną jak i ekonomiczną.

Mając na względzie powyższe oraz opinię Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje za zasadne refundację entrektytibu we wnioskowanym wskazaniu jedynie pod warunkiem

dalszego obniżenia kosztów leczenia i wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który umożliwi zabezpieczenie całkowitego wpływu na budżet płatnika.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Rozlytrek (entrectinibum) kapsułki twarde, 100 mg, 30 kaps., GTIN: 07613326024891, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Rozlytrek (entrectinibum) kapsułki twarde, 200 mg, 90 kaps., GTIN: 07613326024624, cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej (1270.0 Entrektynib).

[REDACTED]

Problem zdrowotny

Wnioskowane wskazanie obejmuje różne typy guzów litych wykazujących fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK, ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase). Fuzja ww. genu jest określana jako główny czynnik onkogenny i podstawowa przyczyna wielu różnych typów guzów litych (niezależnie od ich umiejscowienia i typu tkanki) u osób w każdym wieku.

Według definicji NCI (National Cancer Institute) guzy lite to nieprawidłowa tkanka, która zazwyczaj nie zawiera torbieli ani obszarów płynnych. Mogą być to guzy o charakterze łagodnym lub złośliwym. Nazwy pochodzą od rodzaju komórek, które je tworzą. Przykładami guzów litych są mięsaki, raki i chłoniaki. Białaczki na ogół nie tworzą guzów litych.

Fuzje genów NTRK (1 lub 2 lub 3) z innymi genami powodują powstanie nieprawidłowych białek TRK, które uruchamiają dalsze procesy prowadzące do rozwoju nowotworu. Fuzje te wykrywane są w różnych nowotworach niezależnie od tego w jakim narządzie powstaje choroba, choć częstość ich występowania różni się między poszczególnymi typami nowotworów. Fuzje NTRK są rzadkimi przypadkami w powszechnych nowotworach dorosłych, np. < 1% w niedrobnokomórkowym raku płuca i 1-2% w raku jelita grubego, częściej obserwowane są w niektórych rzadkich nowotworach, np. 90-100% w przypadku wydzielniczego analogu sutka (MASC), rzadkiej postaci raka ślinianki, a także wydzielniczego raka piersi. Ogólną częstość występowania fuzji NTRK szacuje się na 0,25-0,31% u dorosłych pacjentów z rakiem i 0,34-0,49% u dzieci z nowotworem (wg EPAR ok. 0,3%).

Jak wskazano w analizie NICE z 2020 roku, nie ma wystarczających dowodów naukowych, które potwierdzałyby, że osoby z guzami litymi wykazującymi fuzję NTRK mają gorsze rokowanie niż osoby z guzami bez zmian genetycznych. Dostępne dane oparte są na małej populacji. Rokowanie może zależeć nie tylko od obecności fuzji w genie NTRK, ale również statusu ECOG, rodzaju guza i typu fuzji genu NTRK.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care) definiowane jako zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych.

Wybór komparatora należy uznać za nieprawidłowy. W programie lekowym B.144 „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)” dostępny jest larotrektytib.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Rozlytrek zawiera entrektytib, który jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora tropomiozynowego TRKA, TRKB i TRKC (kodowanych przez geny kinazy tyrozynowej receptora neurotroficznego [NTRK] odpowiednio NTRK1 NTRK2 i NTRK3), protoonkogenowej białkowej kinazy tyrozynowej ROS (ROS1) i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK) z IC₅₀ o wartości 0,1 do 2 nM.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Rozlytrek jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase),
 - u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiany lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz
 - którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK,
 - dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych;
- dorosłych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populację docelową analizy stanowią dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starsi z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK):

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

Ocenę skuteczności entrektynibu stosowanego w populacji dorosłych chorych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK) przeprowadzono na podstawie zbiorczej analizy wyników z wielkośrodkowych, otwartych, jednoramiennych badań fazy I/II - ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (n=150).

Ocenę skuteczności entrektynibu stosowanego w populacji chorych pediatrycznych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK) przeprowadzono na podstawie wielkośrodkowego, otwartego, jednoramiennego badania fazy I-Ib/II - STARTRK-NG (n=15).

Oceniono następujące główne punkty końcowe:

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

Dodatkowo, do analizy klinicznej włączono 1 przegląd systematyczny Chu 2020 i 1 opracowanie dotyczące retrospektywnej analizy wewnątrzgrupowej (Krebs 2021) stanowiące uzupełnienie badania STARTRK-2.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych przeprowadzono za pomocą skali NICE. Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 oraz STARTRK-NG uzyskały 7/8 pkt (brak informacji o sposobie rekrutacji uczestników).

Przegląd systematyczny Chu 2020 został oceniony w skali AMSTAR II jako opracowanie o niskiej jakości.

Skuteczność

Populacja dorosłych

Dla okresu obserwacji wynoszącego [redacted] w populacji chorych ogółem:

- mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 37,1 mies. (95% CI: 27,2; n/o);
- mediana przeżycie wolnego od progresji (PFS) wyniosła 13,8 mies. (95% CI: 10,1; 20,0);
- obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 61,3% (92/150).

W większości ocenianych domen jakości życia wg kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, EORTC-QLQ-CR29 obserwowano utrzymywanie się wyników na podobnym poziomie względem wartości początkowych.

Populacja pediatryczna

[redacted]

Chu 2020

Przedstawiono wyniki dla mediany czasu obserwacji 15,5 mies. Zastosowanie entrektynybu wiązało się z uzyskaniem odsetków ORR na poziomie 57,4%. Mediana PFS wyniosła 11,2 mies. natomiast mediana OS 20,9 mies. (górną granicą OS nie została osiągnięta).

Bezpieczeństwo

[redacted]

[redacted]

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Rozlytrek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: uczucie zmęczenia, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęk, zawroty głowy,

biegunka, nudności, upośledzenie czucia, duszność, niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, ból, zaburzenia poznawcze, wymioty, kaszel i gorączka.

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były: zakażenie płuc (5,2%), duszność (4,6%), zaburzenia poznawcze (3,8%), płyn w jamie opłucnej (3,0%) oraz złamania (2,4%).

Trwałe odstawienie leku ze względu na ciężkie działanie niepożądane miało miejsce u 4,6% pacjentów.

FDA zwróciło uwagę na hepatotoksyczność entrektynybu. Wykazano, że entrektynyb wiąże się ze wzrostem stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz aminotransferazy alaninowej (AlAT). W związku z tym zaleca się regularne monitorowanie funkcji wątroby poprzez wykonywanie prób wątrobowych co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu terapii, a następnie co miesiąc, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z nieprawidłową czynnością wątroby, decyzja o wstrzymaniu leczenia lub trwałym przerwaniu terapii produktem Rozlytrek powinna być podjęta, uwzględniając stopień nasilenia tych działań niepożądanych. Jeśli kontynuacja leczenia jest możliwa, entrektynyb powinien być podawany w tej samej dawce lub w dawce zmniejszonej.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących entrektynyb z komparatorem. Nie uwzględniono ponadto larotrektynybu jako komparatora, który dostępny jest w ramach programu lekowego w analogicznym do ocenianego wskazaniu.

Dodatkowo analizę

W publikacji Garcia-Foncillas 2022 na podstawie dostępnych badań porównano skuteczność larotrektynybu z entrektynybem. Analiza po dopasowaniu danych (MAIC) wykazała, że stosowanie larotrektynybu wiązało się z istotnie statystycznie dłuższą medianą przeżycia całkowitego (OS) niż stosowanie entrektynybu ($p < 0,05$). Nie wykazano znamiennej różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ($p = 0,07$).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) był podobny dla obu leków ($p = 0,63$). Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR) był wyższy w populacji stosującej larotrektynyb ($p < 0,05$), także czas trwania odpowiedzi (DOR) był dłuższy dla larotrektynybu ($p < 0,05$).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) i analizę kosztów konsekwencji w [REDAKTOWANE] czasowym, zdefiniowanym jako dożywni, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty medyczne, w tym: koszty leków i ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty po progresji choroby, koszty leczenia paliatywnego i koszty leczenia działań niepożądanych.

Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Wyniki analizy podstawowej

Zastosowanie entrektynybu w miejsce komparatora zbiorczego (BSC), zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, jest [REDAKTOWANE]. Oszacowana wartość parametru ICUR wynosi:

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy progowej

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Do głównych ograniczeń należy: niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących entrektynyb w badaniach klinicznych i niepewność związana z wykorzystanymi danymi dot. skuteczności i bezpieczeństwa, co przekłada się na przeprowadzone modelowanie. Ponadto, przyjęto, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Dodatkowo, efekt terapii entrektynybem może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza oraz stosowania wcześniej innej terapii

systemowej, a przyjęcie wyniku łącznego dla ograniczonej liczby wskazań wpływa na znaczną niepewność wyników uzyskanych w analizie.

Obliczenia własne Agencji

W ramach oszacowań własnych Agencji przedstawiono zestawienie kosztów miesięcznej terapii entrekty nibem (ENT) i larotrekty nibem (LAR) w populacji dorosłych i dzieci powyżej 12 r.ż.

24 862,83 PLN (wg ceny leku z Obwieszczenia MZ)

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczania wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Rozlytrek (entrekty nib) wiązać się będzie

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowań wielkości populacji docelowej. Brak jest wiarygodnych danych dotyczących odsetka chorych z fuzją NTRK w poszczególnych typach nowotworów.

W opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję populacja pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego może być większa niż przyjęto w analizie.

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Przedstawione warunki finansowe są niewystarczające. Z uwagi na ograniczenia przedłożonych analiz zasadne jest zabezpieczenie całkowitego wpływu na budżet płatnika.

Uwagi do programu lekowego

[REDAKTOWANE]

Ponadto w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości zapisy programu lekowego należy uzupełnić o wskazanie maksymalnego dopuszczalnego odstępu w badaniach monitorujących skuteczność leczenia, który to odstęp nie powinien przekraczać 3 miesięcy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne kliniczne

W polskich wytycznych (PTOK 2023) nie odniesiono się do możliwości stosowania entrektynybu w żadnym z analizowanych wskazań.

Wytyczne zagraniczne wskazują natomiast entrektynyb jako:

- preferowaną opcję leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z fuzją genu NTRK, którzy nie mają zadowalających możliwości leczenia (NCCN [2A], ESMO 2023 [III, A]);
- opcję leczenia chorych na raka wydzielniczego ślinianki z fuzją genu NTRK (ESMO [III, A], NCCN 2023 [2A]);
- opcję leczenia w szczególnych przypadkach w leczeniu przerzutowego lub nieresekcyjnego czerniaka z fuzją genu NTRK oraz fuzją genu ROS1 w II. i kolejnej linii leczenia (NCCN 2023 [2A], wytyczne ESMO nie odwołują się do terapii ENT);
- opcję leczenia w kolejnych liniach leczenia ogólnoustrojowego dla chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego z obecnością fuzji genu NTRK (NCCN 2023 [2A], ESMO 2023 [III, A]);
- leczenie przydatne w pewnych okolicznościach w terapii raka żołądka, nowotworu przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego w przypadku guzów z fuzją genu NTRK (NCCN 2023 [2A], wytyczne ESMO nie odwołują się do terapii ENT);
- preferowaną opcję leczenia II. linii leczenia raka trzustki (progresja choroby w stanie sprawności od 0 do 4, pacjenci z guzami z dodatnią fuzją genu NTRK) (NCCN 2023 [2A]);
- opcje leczenia w pewnych okolicznościach, II linia w przypadku progresji choroby – nowotwór dróg żółciowych, guzy z dodatnią fuzją genu NTRK (NCCN 2023 [2A]);
- opcję leczenia GIST z rearanżacją NTRK (ESMO 2022 [III, A]);
- standard leczenia mięsaka tkanek miękkich miejscowo zaawansowaną lub przerzutową chorobą z mutacją NTRK (ESMO 2021 [III, A]);
- leczenie przydatne w pewnych okolicznościach dla guzów z obecnością fuzji genu NTRK w terapii raka jajnika (NCCN 2023 [2A]), raka endometrium (NCCN 2023 [2A]), raka piersi (NCCN 2023 [2A]);
- jako preferowaną opcję leczenia w terapii raka tarczycy dla guzów z obecnością fuzji genu NTRK (NCCN 2023 [2A]). ESMO 2022 wskazuje, że entrektynyb jest opcją leczenia dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat z przerzutowymi lub nieoperacyjnymi guzami litymi z dodatnim wynikiem fuzji genu NTRK, u których doszło do progresji pomimo standardowego leczenia [V, B].

W wytycznych dotyczących mięsaka kości, raka wątrobowokomórkowego, raka prostaty oraz nowotworów głowy i szyi nie wymieniono możliwości stosowania entrektynybu (PTOK, ESMO i NCCN).

Na równi z entrektynybem powyższe wytyczne rekomendują larotrektynyb. Nie odniesiono się jednak do kwestii zamiennego stosowania tych substancji, np.: w przypadku nadwrażliwości na jedną z nich.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji dot. zastosowania leku Rozlytrek we wskazaniu: leczenie pacjentów z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), w tym 2 pozytywne, 2 negatywne i 1 pozytywną warunkowo.

Rekomendacje pozytywne

- SMC 2021 (ang. *The Scottish Medicines Consortium*) rekomenduje stosowanie leku Rozlytrek pomimo niepewności związanych z przeprowadzoną analizą ekonomiczną, po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów naukowych (wykazanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie zarówno wśród pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych),
- NICE 2020 (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) uznał, że biorąc pod uwagę wszystkie preferowane założenia oraz ustalenia handlowe, lek prawdopodobnie będzie efektywny kosztowo,
- AWMSG 2020 (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*) nie przeprowadziła odrębnej oceny i przyjęła pozytywną rekomendacją wydaną przez NICE w 2020 roku.

Rekomendacje negatywne

- G-Ba 2021 (niem. *Gemeinsame Bundesausschuss*) wskazuje, że dostępne dane naukowe nie pozwalają na ilościowe ujęcie korzyści wynikających ze stosowania ocenianej technologii,
- HAS 2021 (fr. *Haute Autorité de Santé*) uznał, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania produktu Rozlytrek są niewystarczające, aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych. Komitet zwrócił uwagę, że w populacji pacjentów z fuzją genu NTRK refundowany jest larotrekty nib (Vitrakvi).

Rekomendacja pozytywna warunkowo

- CADTH 2022 (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) wskazuje na brak dowodów świadczących o efekcie klinicznym, brak opłacalności kosztowej entrekty nibu względem BSC oraz wysoki koszt dla płatnika publicznego. Zaproponowane warunki refundacji obejmują: obniżenie ceny leku, obecność miejscowo zaawansowanych guzów litych nie kwalifikujących się do resekcji lub obecność guzów litych z przerzutami zewnątrzczaszkowymi, w tym obecność przerzutów do mózgu, brak leczenia inhibitorem NTRK w wywiadzie czy też wiek pacjentów – entrekty nib nie jest zatwierdzony w Kanadzie do stosowania u pacjentów pediatrycznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.05.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.189.2023.9.KKL i PLR.4500.190.2023.11.KKL), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny Rozlytrek (entrekty nib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 85/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Rozlytrek (entrekty nib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Rozlytrek (entrekty nib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”

2. Raport nr OT.4231.20.2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Rozlytrek (entrektynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”