

Rekomendacja nr 129/2021

z dnia 26 listopada 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Vitrakvi (larotrectinibum)

w ramach programu lekowego:

„Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Vitrakvi (larotrectinibum) we wskazaniu rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 po wykorzystaniu dostępnych opcji leczenia, w ramach programu lekowego: „Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)” **pod warunkiem**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu Vitrakvi (larotrectinibum) w pozostałych wskazaniach w ramach programu lekowego: „Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)” **na zaproponowanych warunkach.**

Uzasadnienie rekomendacji

Wnioskowana technologia medyczna jest lekiem ukierunkowanym na czynnik molekularny – rzadką fuzję genu NTRK i jest wskazany w leczeniu różnych typów guzów litych, tj. niezależnie od umiejscowienia nowotworu.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania larotrectynibu oceniano w trzech badaniach jednoramiennych (bez grupy kontrolnej), natomiast przedstawione w analizie klinicznej wyniki

W ocenie wskazania rak brodawkowaty tarczycy wzięto pod uwagę informacje o efektach terapii w warunkach praktyki klinicznej w Polsce przekazane przez ekspertów .

Wzięto pod uwagę wnioski zawarte w analizie NICE z 2020 roku, które sugerują, że 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. Wskazuje to pośrednio także na konieczność prowadzenia obserwacji efektów terapii w warunkach praktyki klinicznej.

Uwzględniono również oszacowania

Przy decyzji refundacyjnej w odniesieniu do wnioskowanej technologii należy także uwzględnić dostęp do badań diagnostycznych wykrywających fuzję genu NTRK oraz koszt związany z ich wykonywaniem.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w tym niepewność wnioskowania z analizy klinicznej, prawdopodobną oraz brak możliwości przewidzenia kosztów związanych z diagnostyką NTRK, finansowanie leku Vitrakvi (larotrektynib) we wskazaniu rak brodawkowaty tarczycy jest zasadne tylko po spełnieniu ww. warunków. Istnieje także potrzeba dalszego monitorowania danych dotyczących skuteczności ocenianej technologii medycznej oraz wpływu fuzji genów NTRK na rokowanie u pacjentów onkologicznych.

Nie można wykluczyć, że terapia larotrektynibem może przynieść korzyść kliniczną dla pacjentów w Polsce w pozostałych wskazaniach, jednak ze względu na wątpliwości kliniczne i niepewność oszacowań ekonomicznych, refundacja w tej grupie wskazań jest uzasadniona pod warunkiem

Obserwacja powinna uwzględniać monitorowanie wpływu fuzji genów NTRK na rokowanie i przeżycie w poszczególnych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

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

- Vitrakvi (larotrectinibum) kapsułki twarde, 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 04057598011792, cena zbytu netto:
- Vitrakvi (larotrectinibum) kapsułki twarde, 100 mg, 56 kaps., kod EAN: 04057598011815, cena zbytu netto:
- Vitrakvi (larotrectinibum) roztwór doustny, 20 mg/ml, 1 butelka 100 ml, kod EAN: 04057598011808, cena zbytu netto:

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

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.

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

W opinii Agencji, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, opinie ekspertów oraz [REDAKTOWANE] za technologię opcjonalną dla produktu Vitrakvi można uznać najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Vitrakvi zawiera substancję czynną larotrekty nib, który jest kompetycyjnym dla adenozyno-trifosforanu (ATP) i selektywnym inhibitorem kinazy receptora tropomiozyny (TRK), opracowanym w sposób uniemożliwiający wiązanie się z niedocelową kinazą. Celem działania larotrekty nibu jest rodzina białek TRK, łącznie z TRKA, TRKB i TRKC, które są kodowane odpowiednio przez geny NTRK1, NTRK2 i NTRK3.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Vitrakvi 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.

W związku z powyższym wskazanie rejestracyjne obejmuje wskazanie wnioskowane.

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.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Do analizy klinicznej włączono:

- Badania pierwotne dla larotrektylibu (LAR)
 - LOXO-TRK-14001 – badanie jednoramienne, dotyczące dorosłych chorych z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK;
 - badanie NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) – badanie jednoramienne przeprowadzone z zastosowaniem metody koszykowej, dotyczące dzieci powyżej 12 r.ż. i dorosłych z zaawansowanymi guzami litymi z fuzją genu NTRK;
 - SCOUT (LOXO-TRK-15003) – badanie jednoramienne, dotyczące dzieci od ≥ 1 miesiąca oraz dorosłych do 21 lat z zaawansowanym nowotworem lub z pierwotnymi guzami OUN.

[Redacted]

Ponadto uwzględniono dane z dwóch abstraktów konferencyjnych: Brose 2021 oraz Laetsch 2021 (wyniki z datą odcięcia 20.07.2020 r.).

- Badania dla komparatora w:
 - raku płuca: 23 badania;
 - raku ślinianki: 2 badania;
 - czerniaku: 5 badań;
 - raku jelita i raku wyrostka: 3 badania;
 - mięsaku tkanek miękkich (GIST): 1 badanie;
 - mięsaku tkanek miękkich (inne niż GIST): 5 badań;
 - mięsaku tkanek miękkich u dzieci i IFS: 1 badanie;
 - raku piersi: 7 badań;
 - raku dróg żółciowych: 2 badania;
 - guzach OUN/glejaki: 5 badań;
 - raku trzustki: 2 badania;
 - raku tarczycy: 5 badań.
- Badania wtórne

- Pollack 2021 – przegląd systematyczny mający na celu zbadanie skuteczności larotrektynybu w porównaniu z historycznymi danymi na temat leczenia wybranych guzów litych z fuzją genu NTRK w stadium zaawansowanym/przerzutowym (niedrobnokomórkowy rak płuca, rak jelita grubego, rak tarczycy, glejak, mięsak tkanek miękkich, rak ślinianek i włókniakomięsak niemowlęcy). Do porównania pośredniego włączano interwencje historyczne (m.in. chemioterapia, immunoterapia, inhibitor VEGF), które były stosowane w konkretnym typie guza, a także dostosowane do linii terapii, w której larotrektynyb byłby stosowany, co sprowadza się do dalszych linii leczenia (brak zadawalających alternatywnych metod leczenia) pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przerzutowymi guzami litymi z fuzją genu NTRK;
- Chu 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą w zakresie danych klinicznych, jakości życia oraz danych ekonomicznych dla inhibitorów NTRK u pacjentów z guzami litymi, u których stwierdzono fuzję genu NTRK. Łącznie badania dotyczące LAR obejmowały 55 pacjentów (NCT02122913, SCOUT, NCT02637687, NAVIGATE, NCT02576431).

W badaniach oceniano głównie przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR, DCR, CR, PR, SD i PD) oraz profil bezpieczeństwa.

Ocenę wiarygodności badań LOXO-TRK-14001, SCOUT oraz NAVIGATE przeprowadzono przy użyciu narzędzia NICE. Badania cechuje wysoka wiarygodność, każde z badań uzyskało 8 na 8 punktów możliwych do zdobycia.

Opracowania wtórne oceniano w skali AMSTAR II. Włączone przeglądy charakteryzują się bardzo niską wiarygodnością. Punkty odjęto z powodu braku informacji nt. uprzednio opracowanej metodyki przeglądu, braku właściwej metody oceny ryzyka błędu systematycznego indywidualnej dla każdego z włączonych badań, braku oceny błędu publikacji oraz braku analizy wpływu ww. czynników na wyniki z badań, a także z powodu braku oceny możliwej heterogeniczności wyników (w przypadku przeglądu Pollack 2021), braku listy wykluczonych badań wraz z powodami wykluczenia, braku szczegółowej charakterystyki badań włączonych do przeglądu, czy też braku informacji o źródle finansowania.

Skuteczność

Wyniki badań dla larotrektynybu zostały przedstawione

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pollack 2021

Wyniki przeprowadzonego porównania nie są jednoznaczne. Odsetki uzyskiwanych ORR w grupie pacjentów stosujących larotrektytib są znacznie wyższe w szczególności w dalszych liniach leczenia w porównaniu do wyników uzyskiwanych w grupie interwencji historycznej stosowanej w takich przypadkach jak rak płuca, rak gruczołu ślinowego, czy mięsaków tkanek miękkich (non-GIST) (70-80% vs ok. 20-30%). Jednakże w przypadku niektórych nowotworów odsetki uzyskiwanych odpowiedzi są porównywalne z odsetkami uzyskiwanymi dla larotrektytibu: rak jelita grubego, rak tarczycy czy IFS. Z kolei dla glejaków odnotowano niższe odsetki ORR w grupie pacjentów stosujących larotrektytib w porównaniu z pacjentami z grupy interwencji historycznych (11% vs 63-95%).

Wyniki przeprowadzonego przeglądu sugerują, że efekt kliniczny larotrektytibu może różnić się w zależności od typu nowotworu.

Chu 2020

Zgodnie z wynikami przeglądu zastosowanie LAR wiązało się z uzyskaniem odsetków ORR na poziomie 75-80%. Odsetek rocznych przeżyć wyniósł 71%.

Zdarzenia niepożądane miały zwykle stopień 1/2, a najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to: wzrost poziomu AlAT lub ASPAT, zawroty głowy i nudności. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki wystąpiły u 15% pacjentów. Nie odnotowano żadnego przypadku zakończenia leczenia z powodu braku odpowiedzi.

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników analizy klinicznej ma wpływ brak badań bezpośrednio porównujących larotrektytib z komparatorem. Nie przedstawiono również [Redacted text block]

Wiarygodność wnioskowania obniża również fakt,

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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 (wrażonej 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 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 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.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (80 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i z perspektywy wspólnej: NFZ i pacjenta. Wyniki analizy z obu perspektyw były zbliżone.

W oszacowaniach uwzględniono następujące koszty medyczne:

- leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- przepisania i podania leków;
- diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- leczenia paliatywnego;

- leczenia zdarzeń niepożądanych.

W analizie Vitrakvi porównano z [REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę powyższą wartość ICUR progowa cena zbytu netto produktu Vitrakvi (larotrekty nib), przy aktualnym progu opłacalności (166 758 PLN/QALY) wynosi [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Wiarygodność wyników analizy jest ograniczona, istnieją wątpliwości co do prawidłowości wyboru techniki analitycznej (CUA) [REDAKTOWANE]. Ponadto nie zachowano spójności przy wyborze komparatorów w analizie ekonomicznej i klinicznej.

Obliczenia własne Agencji

Zaktualizowano oszacowania względem wysokości progu opłacalności (wyniki przeprowadzonej analizy progowej uwzględniono powyżej).

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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.);

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.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 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 przeznaczenia 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 trzyletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Wyniki analizy z obu perspektyw były zbliżone.

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

[redacted]

[redacted]

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectinibum) wiązać się będzie ze [redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Analizę wpływu na budżet charakteryzują liczne ograniczenia, przy czym dotyczą one głównie niepewności oszacowania populacji docelowej, [redacted]

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

[redacted]

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.

[redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W odnalezionych wytycznych, opublikowanych przed 2021 rokiem, nie wskazuje się możliwości stosowania larotrektylibu.

Wytyczne NCCN wskazują larotrektylib jako:

- preferowaną I linię leczenia zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie NTRK1/2/3, a w przypadku rozpoznania istnienia mutacji podczas stosowania I linii leczenia wytyczne zalecają dokończenie lub przerwanie przyjmowanej terapii podtrzymującej i rozpoczęcie leczenia larotrektylibem;
- przydatną opcję leczenia nawrotowego, nieresekcyjnego lub przerzutowego raka ślinianek z fuzją genu NTRK;
- przydatny w leczeniu II i kolejnej linii leczenia przerzutowego lub nieresekcyjnego czerniaka z obecnością fuzji genów NTRK;
- opcję w kolejnych liniach leczenia ogólnoustrojowego dla chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego z obecnością fuzji genu NTRK, biorąc pod uwagę, że leki te nie będą odpowiednie dla większości pacjentów, mając na względzie rzadkość występowania fuzji genu NTRK w populacji pacjentów z rakiem jelita grubego;
- przydatną opcję u pacjentów z przerzutowym, nieresekcyjnym i nawracającym mięsakiem tkanek miękkich GIST po zarejestrowanych opcjach leczenia (dostępne są ograniczone dane). Wytyczne ESMO 2021 wskazują na możliwość stosowania larotrektylibu u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym GIST z mutacją genu NTRK w przypadku braku wrażliwości na imatynib;
- przydatną opcję w pierwszej linii leczenia zaawansowanego/ przerzutowego mięsaka tkanek miękkich innych niż GIST, gdy występuje mutacja NTRK. ESMO 2021 wskazuje inhibitory NTRK – larotrektylib oraz entrektylib (III, A) jako standardowe leczenie u pacjentów z miejscowo zaawansowaną lub przerzutową chorobą z fuzją genu NTRK w początkowych liniach leczenia;
- przydatną opcję leczenia w nawrotowym/ nieoperacyjnym, miejscowym lub regionalnym, stopnia IV (M1) rakiem piersi z obecnością fuzji genu NTRK (chorzy bez znanej nabytej mutacji odporności), dla których brak jest satysfakcjonujących, alternatywnych opcji terapeutycznych lub, u których wystąpiła progresja choroby po przebytych leczeniu (siła dowodu: 2A);
- przydatną opcję w I i kolejnych liniach leczenia nieresekcyjnego i przerzutowego raka dróg żółciowych z obecnością fuzji genów NTRK;
- przydatną opcję w leczeniu nawrotu lub progresji glejaka o niskim stopniu złośliwości (WHO 1 lub 2) u dorosłych, w leczeniu nawrotowych glejaków anaplastycznych, nawrotów glejaka wielopostaciowego – w guzach z fuzją genu NTRK;
- przydatną opcję w terapii 1 linii dla chorych na nowotwór trzustki w stadium przerzutowym będących w złym stanie sprawności oraz w terapii kolejnej linii dla chorych na nawracający

nowotwór trzustki miejscowo zaawansowany lub w stadium z przerzutami będących w dobrym i złym stanie sprawności – u chorych z fuzją genów NTRK;

- jedną z opcji leczenia ogólnoustrojowego miejscowo zaawansowanego, nawrotowego, niepodlegającego resekcji i/ lub z przerzutami raka brodawkowatego/ pęcherzykowego/ oksyfilnego z komórek Hürthle tarczycy z fuzją genów NTRK nieodpowiadającego na terapię jodem radioaktywnym oraz preferowaną opcję leczenia systemowego w anaplastycznych nowotworach tarczycy z przerzutami (niezalecany w raku rdzeniastym).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje 5 organizacji: 3 pozytywne warunkowo – CADTH 2021 (ponowna ocena), Zorginstituut Nederland 2021 i NICE 2020, 1 pozytywną G-BA 2020 (wskazano, iż lek jest rekomendowany, jednocześnie wymieniając liczne ograniczenia wnioskowania) oraz 1 pozytywną warunkową jedynie dla części wnioskowanych wskazań (HAS 2020).

W rekomendacji CADTH 2021 wskazano na istotną niepewność w ocenie wielkości obserwowanej odpowiedzi na leczenie i długotrwałej skuteczności terapii, podkreślono jednak rzadki charakter rozpatrywanych wskazań. The pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (pERC) ocenił dostępne dowody z perspektywy tumoragnostycznej, dochodząc do wniosku, iż korzyści wykazane w niektórych typach nowotworów przeważają nad brakiem korzyści lub brakiem rozstrzygających dowodów na istnienie korzyści w innych typach nowotworów. Jednocześnie komitet ocenił, iż larotrekty nib przy obowiązującym progu opłacalności nie jest efektywny kosztowo, a w przypadku, gdy płatnik publiczny będzie ponosił koszty identyfikacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia, larotrekty nib nie będzie efektywny kosztowo bez względu na jego cenę.

W rekomendacji NICE 2020 wskazano na brak dowodów na skuteczność larotrekty nibu we wszystkich rodzajach guzów wykazujących fuzję genu NTRK oraz na niepewność oszacowań efektywności kosztowej.

W rekomendacji G-BA 2020 wskazano, iż larotrekty nib może być odpowiednią opcją leczenia w niektórych przypadkach, jednak nie wykazano dodatkowej korzyści względem komparatora – BSC. Wskazano, iż oddzielne rozpatrywanie wyników w podziale na jednostki nowotworowe jest zasadne. Podobnie jak w rekomendacji CADTH 2021 i Zorginstituut Nederland 2021 zwrócono uwagę na niepewność oszacowań populacyjnych.

Rekomendacja francuskiej organizacji HAS z 2020 r. była pozytywna warunkowo jedynie w zakresie leczenia dzieci z nawrotowym i opornym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niemowlęcym włóknakiomięsakiem lub innym mięsakiem tkanek miękkich z fuzją genu NTRK. W dokumencie wskazano m.in. na niską wiarygodność danych oraz na mało prawdopodobny wpływ Vitrakvi stosowanego we wskazanej powyżej populacji na zdrowie publiczne. Komitet uznał, że korzyść kliniczna produktu Vitrakvi jest niewystarczająca u osób dorosłych ze wskazaniem rejestracyjnym, aby uzasadnić jego finansowanie ze środków publicznych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Vitrakvi (larotrectinibum)

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.09.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1331.2021.14.KKL, PLR.4500.1332.2021.13.KKL, PLR.4500.1333.2021.15.KKL), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Vitrakvi (larotrectinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 129/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Vitrakvi (larotrectinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Vitrakvi (larotrectinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”
2. Raport nr OT.4231.42.2021 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”