MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ENTRECTINIBUM

INDICAȚIA: Rozlytrek administrat în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenţi şi copii cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu tumori solide care exprimă o fuziune de gene de tipul receptorului neutrofic de tirozin kinază (NTRK),

- ***care au o boală avansată local, metastazată, sau în cazul căreia este probabil ca rezecţia chirurgicală să ducă la morbiditate severă și***
- ***care nu au primit anterior un inhibitor NTRK***
- ***care nu au opţiuni de tratament satisfăcătoare***

Data depunerii dosarului	**18.11.2022**
Numărul dosarului	**16843**

PUNCTAJ: 60

1. DATE GENERALE

1.1. DCI**:** ENTRECTINIBUM

1.2. DC: Rozlytrek 100 mg capsule, Rozlytrek 200 mg capsule

1.3. Cod ATC**:** L01EX14

1.4. Data eliberării APP: 31 Iulie 2020

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH - Germania

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	capsule	capsule
Concentraţia	100 mg	200 mg
Calea de administrare	orală	orală
Mărimea ambalajului	30 capsule	90 capsule

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022:

Denumire Comercială	**Rozlytrek 100 mg capsule**	**Rozlytrek 200 mg capsule**
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	4711,84 lei	27315,49 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	157,06 lei	303,51 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Rozlytrek administrat în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenţi şi copii cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu tumori solide care exprimă o fuziune de gene de tipul receptorului neutrofic de tirozin kinază (*NTRK)*,

• care au o boală avansată local, metastazată sau în cazul căreia este probabil ca rezecţia chirurgicală să ducă la morbiditate severă și

• care nu au primit anterior un inhibitor NTRK

• care nu au opţiuni de tratament satisfăcătoare.

<u>Doze şi mod de administrare</u>

Tratamentul cu Rozlytrek trebuie inițiat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

<u>Selecția pacienților</u>

Tumori solide care prezintă o fuziune de gene de tipul NTRK

Este necesar un test validat pentru selecția pacienților cu tumori solide care prezintă o fuziune de gene de tipul NTRK. Statusul pozitiv pentru fuziunea de gene de tipul NTRK trebuie stabilit înainte de inițierea tratamentului cu Rozlytrek.

Doze

Adulți

Doza recomandată pentru adulți este de 600 mg entrectinib, administrată o dată pe zi.

Copii și adolescenți

Doza recomandată pentru adolescenții şi copiii având vârsta de 12 ani sau mai mare este de 300 mg/m^2 suprafață corporală (SC) entrectinib, administrată o dată pe zi (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Dozele recomandate pentru copii și adolescenți

Suprafața corporală (SC)	O doză o dată pe zi
1,11 m^2 la 1,50 m^2	400 mg
≥ 1,51 m^2	600 mg

Durata tratamentului

Se recomandă tratarea pacienților cu Rozlytrek până la progresia bolii sau până la atingerea unui nivel innaceptabil al toxicităţii.

Doze omise sau întârziate

Dacă o doză planificată de Rozlytrek este omisă, pacienții pot compensa doza, cu excepția situației în care următoarea doză trebuie luată în termen de 12 ore. Dacă pacientul prezintă vărsături imediat după administrarea unei doze de Rozlytrek, pacienții pot repeta doza.

Modificările dozei

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita o întrerupere temporară, o reducere a dozei sau întreruperea tratamentului cu Rozlytrek, în cazul unor reacții adverse specificate sau în funcție de evaluarea siguranței sau tolerabilității pacientului efectuată de către medicul prescriptor.

Adulți

La adulți, doza de Rozlytrek poate fi redusă de până la 2 ori, în funcție de tolerabilitate (vezi Tabelul 2). Tratamentul cu Rozlytrek trebuie întrerupt definitiv dacă pacienții nu pot tolera o doză de 200 mg o dată pe zi.

Tabelul 2: Schema de reducere a dozelor la pacienții adulți

Programul de reducere a dozelor	Nivelul dozei
Doza recomandată	600 mg o dată pe zi
Prima reducere a dozei	400 mg o dată pe zi
A doua reducere a dozei	200 mg o dată pe zi

Copii și adolescenți

La pacienți copii și adolescenți, cu vârsta de 12 ani sau mai mare, doza de Rozlytrek poate fi redusă de până la 2 ori, în funcție de tolerabilitate (vezi Tabelul 3).

În cazul unor pacienți, este necesar un program intermitent de dozare pentru a ajunge la doza totală săptămânală pediatrică redusă, recomandată. Tratamentul cu Rozlytrek trebuie întrerupt definitiv dacă pacienții nu pot tolera cea mai mică doză redusă.

Tabelul 3: Programul de reducere a dozelor la pacienții copii și adolescenți

Acțiune	SC de 1,11 m^2 la 1,50 m^2 (o dată/zi)	SC ≥ 1,51 m^2 (o dată/zi)
Doza recomandată	400 mg	600 mg
Prima reducere a dozei	300 mg	400 mg
A doua reducere a dozei	200 mg, timp de 5 zile în fiecare săptămână*	200 mg
*5 zile în fiecare săptămână: Luni, Miercuri, Vineri, Sâmbătă și Duminică		

(...)

Inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A

Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A la adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau mai mare trebuie evitată.

La adulți, în cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, utilizarea inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A cu Rozlytrek trebuie limitată la 14 zile și doza de Rozlytrek trebuie redusă după cum urmează:

• 100 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu inhibitorii puternici ai CYP3A

• 200 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu inhibitorii moderați ai CYP3A.

După întreruperea administrării concomitente a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A, doza de Rozlytrek administrată anterior inițierii tratamentului cu inhibitorul puternic sau moderat al CYP3A poate fi reluată. Poate fi necesară o perioadă de eliminare pentru inhibitorii CYP3A4 cu un timp de înjumătățire îndelungat.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Entrectinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Entrectinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea entrectinib la copiii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost stabilită.

Mod de administrare

Rozlytrek se administrează oral. Capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie deschise sau dizolvate, deoarece conținutul capsulei este foarte amar. Rozlytrek poate fi administrat cu sau fără alimente, dar nu trebuie administrat cu grapefruit sau suc de grapefruit.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, SC Roche Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Entrectinibum și DC Rozlytrek *„Rozlytrek administrat în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenţi şi copii cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu tumori solide care exprimă o fuziune de gene de tipul receptorului neutrofic de tirozin kinază (NTRK), care au o boală avansată local, metastazată, sau în cazul căreia este probabil ca rezecţia chirurgicală să ducă la morbiditate severă și care nu au primit anterior un inhibitor NTRK, care nu au opţiuni de tratament satisfăcătoare”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă”.*

Conform EPAR Entrectinibum : la nivelul U.E., în Septembrie 2019 a fost aprobat medicamentul cu DCI Larotrectinibum (DC Vitrakvi), cu indicația *„pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu tumori solide care prezintă o fuziune de gene de tipul NTRK (receptor neurotrofic de tirozin kinază) și care au o boală avansată local sau metastazată, sau în cazul căreia este probabil ca rezecția chirurgicală să ducă la morbiditate severă și care nu au opțiuni de tratament satisfăcătoare”*.

Având în vedere:

1. definiția comparatorului conform OMS 1353/2020, Anexa 1, Art.1, lit.c):

”c) ***comparator*** - *un* ***medicament aferent unei DCI care se află în Lista*** *cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată,* ***care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz****. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea preţurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum*
sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată;”

2. faptul că medicamentul cu DCI Larotrectinibum (DC Vitrakvi) nu este inclus în H.G. nr. 720/2008, actualizată și nu este compensat în România;

- putem afirma că DCI Entrectinibum reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă, "*Rozlytrek administrat în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenţi şi copii cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu tumori solide care exprimă o fuziune de gene de tipul receptorului neutrofic de tirozin kinază (NTRK), care au o boală avansată local, metastazată, sau în cazul căreia este probabil ca rezecţia chirurgicală să ducă la morbiditate severă și care nu au primit anterior un inhibitor NTRK, care nu au opţiuni de tratament satisfăcătoare".*

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

HAS

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 21 iulie 2021, acordă un **beneficiu insuficient** medicamentului cu DC ROZLYTREK pentru indicația: "*Rozlytrek administrat în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenţi şi copii cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu tumori solide care exprimă o fuziune de gene de tipul receptorului neutrofic de tirozin kinază (NTRK), care au o boală avansată local, metastazată, sau în cazul căreia este probabil ca rezecţia chirurgicală să ducă la morbiditate severă și care nu au primit anterior un inhibitor NTRK, care nu au opţiuni de tratament satisfăcătoare".* Comisia consideră că beneficiul real al ROZLYTREK (entrectinib) este INSUFICIENT pentru a justifica rambursarea națională în indicația menționată mai sus.

Locul în strategia terapeutică:

În prezent, strategia terapeutică pentru tumorile solide este de obicei orientată în funcție de tipul histologic. Prin urmare, pacienții cu o tumoră cu fuziunea uneia dintre genele NTRK sunt tratați conform recomandărilor, în funcție de localizarea tumorii sau tipul histologic.

Tratamentele de primă linie pentru stadiile incipiente (localizate) includ în principal intervenția chirurgicală și radioterapie, iar pentru cancerele tiroidiene, iod radioactiv. Pentru anumite tipuri de tumori pentru care obiectivul terapeutic este excizia chirurgicală curativă, se poate recomanda tratamentul sistemic preoperator cu scopul de a face tumora rezecabilă și de a reduce morbiditatea asociată intervenției chirurgicale.

În stadiul avansat, gestionarea bolii se bazează în principal pe tratament sistemic, al cărui obiectiv principal este îmbunătățirea supraviețuirii generale a pacientului și a calității vieții. În decizia terapeutică sunt implicate mai multe criterii precum histologia tumorii, starea generală a pacientului și comorbiditățile acestuia. Opțiunile de tratament diferă în funcție de tipul de cancer și de linia de tratament. În general, pot exista mai multe linii de tratament standard pentru stadiile local avansate sau metastatice. De exemplu, în cancerul de sân avansat, liniile de tratament

pot fi numeroase, inclusiv mai multe linii de terapie hormonală și chimioterapie. În schimb, în fibrosarcomul infantil și carcinomul glandelor salivare, numărul liniilor de tratament este mai limitat.

În plus față de ROZYLTREK (entrectinib), un alt medicament (larotrectinib, VITRAKVI) are autorizație de punere pe piață specifică pentru tratamentul tumorilor solide care prezintă o fuziune a genei NTRK. Managementul său în Franța este în prezent limitat la subpopulația pediatrică cu fibrosarcom infantil sau alt sarcom al țesuturilor moi, cu o fuziune a genelor NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), în stadiu avansat local sau metastatic și refractar sau în recidivă (SMR moderat ASMR V).

Locul medicamentului: într-un cadru în care valoarea de prognostic a prezenței fuziunii NTRK nu este cunoscută și luând în considerare:

- natura preliminară a datelor de eficacitate disponibile, bazate în principal pe rezultatele unui studiu necomparativ de fază II (STARTRK-2), care nu îndeplinește cerințele minime ale Comisiei de a furniza dovezi ale beneficiului clinic ROZLYTREK (entrectinib), indiferent de tumora care are o fuziune NTRK.
- absența datelor clinice care să susțină eficacitatea și siguranța ROZLYTREK (entrectinib) în comparație cu terapia de susținere
- lipsa unor dovezi solide privind absența alternativelor terapeutice pentru pacienții incluși,
- toxicitate marcată de o incidență a evenimentelor adverse grave raportate la aproape unul din doi pacienți (48,7% dintre pacienți) și reacții adverse de grad ≥ 3 la doi din trei pacienți (65,5% dintre pacienți),

Comisia pentru Transparență consideră că ROZLYTREK (entrectinib) nu își are locul în gestionarea *pacienților adulți și copii cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu tumori solide care exprimă o fuziune a genei NTRK (receptorul kinazei tirozinei neurotrofice), cu boală local avansată sau metastatică, sau pentru care rezecția chirurgicală ar risca să provoace morbiditate severă și netrataţi anterior cu inhibitori NTRK şi atunci când nu există o opțiune terapeutică satisfăcătoare.*

Comisia consideră că, în contextul în care nu sunt disponibile date comparative care să garanteze validitatea concluziei privind efectul tratamentului cu ROZLYTREK (entrectinib), introducerea acestui medicament în strategia terapeutică ar fi însoțită de asumarea unui risc mai mare, decât în cazul medicamentelor a căror eficacitate are la bază o comparație realizată cu controlul riscului de a lua o decizie greşită în ceea ce priveşte eficacitatea terapiei.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

NICE

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 12 august 2020 raportul de evaluare nr. TA644 al medicamentului Entrectinib cu indicația precizată la punctul 1.9. Conform acestuia, **tehnologia Rozlytrek este recomandată pentru utilizare în cadrul Fondului medicamentelor pentru cancer** (”*Cancer Drugs Fund*”) ca o opțiune pentru tratarea

tumorilor solide pozitive la fuziunea receptorilor tirozin kinazei neurotrofice (NTRK), pentru adulți și copii de 12 ani și peste dacă:

• boala este avansată local sau metastatică sau intervenția chirurgicală ar putea provoca grave probleme de sănătate și

• pacienţii nu au primit anterior un tratament cu un inhibitor NTRK

• pacienţii nu au opțiuni de tratament satisfăcătoare.

Terapia este recomandată numai dacă sunt respectate condițiile din ”acordul de acces gestionat” pentru entrectinib.

Argumentele Comisiei care au stat la baza acestor recomandări:

Nu există un tratament standard pentru tumorile solide cu status pozitiv al fuziunii NTRK, astfel încât tratamentul actual are la bază locul în care apare cancerul în organism. Entrectinib este un tratament independent de histologia tumorilor. Aceasta înseamnă că vizează o modificare genetică, fuziunea genelor NTRK, care se găsește în multe tipuri diferite de tumori, indiferent de locul în care apare cancerul.

Dovezile din studiile clinice sugerează că tumorile cu fuziuni ale genelor NTRK se micșorează ca răspuns la entrectinib, însă este nevoie de o urmărire mai lungă. Este dificil de știut cât de bine funcționează entrectinib deoarece nu a fost comparat cu alte tratamente în studii. De asemenea, există dovezi că entrectinib funcționează bine pentru unele tipuri de tumori NTRK pozitive la fuziune, dar pentru alte tipuri de tumori există puține dovezi sau deloc.

Estimările cost-eficacitate pentru entrectinib sunt incerte din cauza unor limitări ale datelor. Unele dintre aceste estimări sunt mai mari decât ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizarea acceptabilă a resurselor NHS, astfel încât entrectinib nu poate fi recomandat pentru utilizarea de rutină în NHS.

Colectarea mai multor date despre entrectinib ar ajuta la abordarea unora dintre incertitudinile din dovezi. Entrectinib are potențialul de a fi rentabil, având în vedere oferta comercială a companiei ca parte a unui acord de acces gestionat și utilizând costurile de testare a diagnosticului furnizate de NHS England. Prin urmare, entrectinib este recomandat pentru utilizare în cadrul Fondului medicamentelor pentru cancer.

SMC

Conform raportului de evaluare nr. SMC2295 publicat la data de 8 Martie 2021 pe site-ul SMC, **medicamentul Entrectinib este acceptat pentru utilizare în NHS Scoția** pentru indicația precizată la punctul 1.9.

Într-o analiză comună a trei studii de fază I/II la adulți cu boală metastazată sau avansată local, cu tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene NTRK, 64% dintre pacienți au obținut un răspuns obiectiv la tratamentul cu entrectinib. Durata medie a răspunsului la aceşti pacienţi a fost de 12,9 luni. Rezultate pozitive ale ratei de răspuns obiectiv au fost, de asemenea, raportate într-un studiu pediatric de fază I/Ib.

Acest aviz se aplică numai în cazul existenței unei scheme de acces pentru pacienți, aprobată de NHSScotland, sau al unui preț de listă echivalent sau mai mic, care oferă rezultatele de *cost-eficacitate* pe baza cărora a fost luată

decizia. Compania solicitantă a estimat în Scoția un număr de circa 22-30 pacienți pe an cu boală metastazată sau avansată local, cu tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene NTRK, eligibili pentru tratament cu entrectinib.

IQWIG/G-BA

Conform deciziei G-BA din data de 18 februarie 2021, emise ca urmare a raportului de evaluare IQWIG din data de 27.11.2020, pentru medicamentul Entrectinib, pentru indicația de la punctul 1.9, a fost identificată terapia de comparație *„terapia de susţinere optimă”*, dar și rezecția chirurgicală (pentru care există probabilitatea de morbiditate severă), pentru care se așteaptă un beneficiu clinic individual pentru pacient. Decizia G-BA este în acord cu concluzia raportului IQWIG, respectiv **un beneficiu suplimentar nu este dovedit în cazul tratamentului cu Entrectinib față de comparator**.

În decizia G-BA se estimează un număr de cca. 390 - 770 pacienți eligibili pentru tratament.

Pentru testul de detectare a fuziunii genelor NTRK, în sistemul SHI sunt suportate costuri necuantificabile. Din cauza prevalenței medii foarte scăzute a fuziunii genelor NTRK în tumorile solide, se poate presupune un nivel ridicat al numărului de teste efectuate în raport cu numărul de tratamente cu entrectinib.

2. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Entrectinibum și DC Rozlytrek este rambursat pentru indicaţia de la punctul 1.9. în **14 state** membre ale Uniunii Europene (Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Estonia, Finlanda, Germania, Italia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Slovenia, Suedia) și Marea Britanie.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

RCP ENTRECTINIBUM - mecanism de acțiune

Entrectinib este un inhibitor al receptorului trompomiozin tirozin-kinazelor TRKA, TRKB și TRKC (codate de genele receptorului tirozin-kinazei neurotrofice [NTRK], NTRK1, NTRK2 și, respectiv, NTRK3), al tirozin-protein-kinazei proto-oncogene ROS (ROS1) și al limfom-kinazei anaplazice (ALK), cu valori ale IC50 de 0,1 până la 2 nM. Principalul metabolit activ al entrectinib, M5, a prezentat activitate și eficiență similare in vitro împotriva TRK, ROS1 și ALK.

Proteinele de fuziune care includ domeniile kinazice TRK, ROS1 sau ALK stimulează potențialul tumorigen prin hiperactivarea căilor de semnalizare descendente care duc la proliferarea celulară necontrolată. Entrectinib a demonstrat inhibarea in vitro și in vivo a liniilor celulare canceroase derivate din multiple tipuri de tumori în care se găsesc genele de fuziune NTRK, ROS1 și ALK.

Tratamente anterioare cu alte medicamente care inhibă aceleași kinaze pot conferi rezistență la entrectinib. Mutațiile rezistente în domeniul kinazic TRK, identificate ulterior întreruperii administrării entrectinib, includ NTRK1

(G595R, G667C) și NTRK3 (G623R, G623E și G623K). Cauzele moleculare pentru rezistența primară la entrectinib nu sunt cunoscute. De aceea, nu se cunoaște dacă prezența unui determinant oncogen concomitent suplimentar unei fuziuni de gene NTRK afectează eficacitatea inhibării TRK.

Eficacitatea la pacienții adulți

Eficacitatea Rozlytrek a fost evaluată într-un eșantion de subgrup de pacienți adulți cu tumori solide sau inoperabile cu o fuziune de gene de tipul NTRK, înrolaţi în unul din cele trei studii clinice deschise, cu un singur braț de tratament (ALKA, STARTRK-1 și STARTRK-2). Pentru a fi incluși în eșantionul de subgrup, pacienții trebuiau să aibă confirmat diagnosticul de tumori solide pozitive pentru fuziunea de NTRK; afecțiuni evaluate pe baza Criteriilor de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST) v1.1; minimum 12 luni de monitorizare de la prima evaluare a tumorii post inițiere a tratamentului și nicio terapie anterioară cu un inhibitor TRK (pacienții cu determinant oncogen concomitent, acolo unde este cunoscut, au fost excluși). Pacienții cu tumori primare ale SNC au fost evaluați separat utilizând criteriile RANO (Criteriile de Evaluare a Răspunsului în neuro-oncologie). Pacienților li s-a administrat oral Rozlytrek 600 mg, o dată pe zi, până la o toxicitate inacceptabilă sau progresia bolii. Obiectivele finale primare de eficacitate au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR), evaluate de Comisia Centrală Independentă de Analiză în Regim Orb (BICR), utilizând RECIST, versiunea 1.1.

*Eficacitatea a fost evaluată la 150 pacienți adulți cu tumori solide cu o fuziune de gene de tipul NTRK, înrolaţi în aceste studii clinice. Caracteristicile demografice inițiale și de boală au fost următoarele: 49,3% bărbați, vârsta mediană 59 ani (interval: de la 21 ani până la 88 ani), 38% și 12% au avut vârsta egală sau mai mare de 65 de ani și, respectiv vârsta egală sau mai mare de 75 de ani, 58,7% albi caucazieni, 26% asiatici, 5,4% hispanici sau latino și 63% care nu au fumat niciodată. Scorul de performanță ECOG (Grupul Cooperativ Central European de Oncologie) la examinarea inițială a fost 0 (41,3%),1 (50%) sau 2 (8,7%). **Cei mai mulți pacienți (95,3%) aveau boală metastazată** [cele mai frecvente zone afectate fiind plămânii (60,7%), ganglionii limfatici (54,7%), oasele (27,3%), ficatul (36%) și creierul (20%)], **4,7% dintre pacienți aveau boală avansată local**. Pentru abordarea terapeutică a cancerului, la 81,3% dintre pacienți s-a efectuat intervenție chirurgicală și la 60,7% dintre pacienți s-a administrat radioterapie. **La 77,3% dintre pacienți s-a administrat anterior terapie sistemică pentru cancer**, incluzând chimioterapie (69,3%), iar **la 34% dintre pacienți nu s-au administrat anterior tratamente sistemice pentru boli metastazate**. Cele mai frecvente tipuri de cancer au fost sarcom (21,3%), cancer pulmonar (20,7%), tumori ale glandelor salivare (17,3%), cancer tiroidian (10,7%), cancer colorectal (7,3%) și cancer de sân (6%). La majoritatea pacienților (87,3%) s-a depistat fuziunea de NTRK prin secvențiere de nouă generație (NGS) și la 12,7% dintre pacienți fuziunea de NTRK s-a depistat prin alte teste pe bază de acizi nucleici. Durata mediană globală a urmăririi a fost de 30,6 luni.*

Observaţie:

Deoarece medicamentul Rozlytrek a fost autorizat la nivel european ca urmare a unei aprobări condiționate (fiind solicitate date suplimentare), trebuie menționată următoarea precizare din RCP:

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data limită
Pentru a confirma suplimentar eficacitatea histologic-independentă a entrectinib la adulţi, copii şi adolescenţi, DAPP trebuie să depună o analiză globală a unui eşantion crescut de pacienţi care prezintă o fuziune de tipul NTRK, proveniţi din studiile clinice în curs de desfăşurare STARTRK-2, STARTRK-NG şi orice studiu clinic suplimentar desfăşurat conform unui protocol autorizat. DAPP trebuie să depună rezultatele unei analize intermediare de siguranţă şi eficacitate la pacienţii adulţi, copii şi adolescenţi evaluabili din punct de vedere al eficacităţii asupra NTRK, inclusiv adolescenţii care sunt disponibili conform planului de analiză statistică integrat.	31 Martie 2027
Pentru a investiga suplimentar impactul prezenţei/absenţei altei modificări moleculare asupra eficacităţii entrectinib, DAPP trebuie să depună rezultatele provenite din profilarea genomică a tumorii, din plasmă și/sau țesut, atunci când este posibil, la momentul inițial și progresiv, împreună cu asocierea rezultatelor clinice pentru fiecare tip histologic al tumorii, pentru pacienții din analiza globală actualizată.	31 Martie 2027

Conform EPAR

Prognosticul pentru acești pacienți este slab, în special atunci când există o implicare SNC. În acest context, ratele de răspuns așteptate la liniile ulterioare de tratament sunt de obicei < 30% și durata mediană a răspunsului < 10 luni pentru agenții disponibili aprobați pentru tratamentul diferitelor tipuri de tumori. Pacienții care au epuizat aceste opțiuni sau pacienții cu tumori pentru care nu este disponibilă nicio opțiune standard sau aprobată, primesc cel mai optim tratament de susținere, sau sunt înscriși în studii clinice de fază I în care ratele de răspuns așteptate sunt ≤ 10%.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni

Luând în considerare faptul că:

- pentru autorizarea medicamentului cu DCI Entrectinibum au fost depuse date statistice din studii clinice cu un singur braț de tratament și implicit absența datelor comparative privind supraviețuirea,
- heterogenitatea tumorilor solide în ceea ce privește supraviețuirea, dar si prevalența acestora,

nu există suficiente date pentru a estima speranţa medie de supravieţuire a pacienţilor cu tumori solide, cu statusul pozitiv al fuziunii NTRK, cărora le este recomandată terapia cu Entrectinibum.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau
b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

I. Conform RCP Entrectinibum :

Eficacitatea la pacienții adulți a fost evaluată prin trei studii clinice deschise, cu un singur braț de tratament (ALKA, STARTRK-1 și STARTRK-2). Rezultatele eficacității de la pacienții cu tumori solide pozitive pentru fuziunea NTRK sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Eficacitatea globală evaluată de BICR la adulții cu tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul NTRK

Criteriul de evaluare a eficacității	Rozlytrek N=150
Obiective finale primare de eficacitate *(evaluate de BICR; RECIST 1.1)*	
Rata de răspuns obiectiv	
Numărul de răspunsuri	92/150
RRO% (IÎ 95%)	61,3% (53,0, 69,2)
Răspuns complet, n (%)	25 (16,7%)
Răspuns parțial, n (%)	67 (44,7%)
Durata răspunsului	
Numărul (%) pacienților cu evenimente	50/92 (54,3%)
Mediana, luni (IÎ 95%)	20 (13,2, 31,1)
Răspuns durabil 6 luni % (IÎ 95%)	83% (75, 91)
Răspuns durabil 9 luni % (IÎ 95%)	77% (68, 86)
Răspuns durabil 12 luni % (IÎ 95%)	66% (56, 76)
Intervalele de încredere (IÎ) calculate folosind metoda Clopper-Pearson. *Medianele și procentajele pe baza estimărilor Kaplan-Meier	

*Rezultatele obiectivelor primare de eficacitate au fost: **rata obiectivă de răspuns 61,3% și mediana duratei răspunsului a fost de 20 de luni.** Rata obiectivă de răspuns și durata răspunsului în funcție de tipul tumorii la pacienții adulți cu tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul NTRK este prezentată în Tabelul 5 de mai jos.*

Tabelul 5: Eficacitatea în funcție de tipul tumorii, la adulții cu tumori solide pozitive pentru fuziunea de gene de tipul NTRK

Tipul de tumoare	Pacienți (N=150)	RRO		DR
		n (%)	IÎ 95%	Interval (luni)
Sarcom	32	19 (59,4)	(40,6, 76,3)	2,8, 44,6*
Neoplasm bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici	31	20 (64,5)	(45,4, 80,8)	3,7, 58,8*
Salivar (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1, 95,6)	2,8, 49,7*
Cancer de sân (secretor)	6	5 (83,3)	(35,9, 99,6)	5,5, 53,4*
Cancer de sân (non-secretor)	2	NE, RP	NA	4,2
Cancer de sân (nespecificat altfel *not otherwise specified*, NOS)	1	NE	NA	NA
Cancer tiroidian	16	10 (62,5)	(35,4, 84,8)	5,6, 44,2*
Cancer colorectal	11	3 (27,3)	(6,0, 61,0)	1,9*, 20,0
Cancere neuroendocrine	5	2 (40,0)	(5,3, 85,3)	11,1, 31,1
Cancer de cap și gât	5	3 (60,0)	(14,7, 94,7)	4,0, 32,6*
Cancer pancreatic	4	3 (75,0)	(19,4, 99,4)	7,1, 12,9
Cancer primar necunoscut	3	1 (33,3)	(0,8, 90,6)	9,1
Cancer ovarian	1	Non RC/BP	NA	NA
Carcinom endometrial	1	RP	NA	38.2
Colangiocarcinom	1	RP	NA	9,3
Cancer gastro-intestinal (altele)	1	RC	NA	30.4
Neuroblastom	1	NE	NA	NA
Cancer la nivelul prostatei	1	BP	NA	NA
Cancer la nivelul penisului	1	BP	NA	NA
Cancer la nivelul glandelor suprarenale	1	BP	NA	NA
* Cenzurat RRO: Rata de răspuns obiectiv; DR: Durata răspunsului; MASC: carcinom mamar secretor analogic; NA: nu e aplicabil din cauza numărului mic sau a lipsei răspunsului; RC: răspuns complet; RP: răspuns parțial response; BP: boală progresivă; NE: nu se poate estima.				

Din cauza caracterului rarisim al cancerelor pozitive pentru fuziunea genelor NTRK, pacienții au fost studiați cu privire la tipuri multiple de tumori, cu un număr limitat de pacienți în cazul unora dintre tipurile de tumori, cauzând incertitudine în ceea ce privește estimarea RRO pe tip de tumoare. Este posibil ca RRO în cazul numărului total al populației să nu reflecte răspunsul așteptat în cazul unui anumit tip de tumoră.

RRO în cazul unui număr de 78 pacienți pentru care s-a realizat caracterizarea moleculară extinsă anterior administrării tratamentului cu Rozlytrek a fost de 53,8% [42,2; 65,2]; dintre aceștia, RRO în cazul unui număr de 61 pacienți care au prezentat alte modificări genomice suplimentar fuziunii genelor NTRK a fost de 47,5% [34,6; 60,7], iar RRO în cazul a 17 pacienți fără modificări genomice a fost de 76,5% [50,1; 93,2].

Răspunsul intracranian

*O evaluare BICR a delimitat un subgrup de 22 pacienți adulți având metastaze SNC la inițierea tratamentului, incluzând 13 pacienți cu leziuni măsurabile la nivel SNC. Răspunsul intracranian (IC) evaluat de BICR conform RECIST v1.1 a fost raportat la 9 din acești 13 pacienți (3 RC și 6 RP), pentru o **RRO de 69,2%** (IÎ 95%: 38,6; 90,9) și DR mediană de 17,2 luni (IÎ 95%: 7,4, NE). La 5 dintre acești 13 pacienți li s-a efectuat radioterapie cerebrală cu 2 luni înainte de începerea tratamentului cu Rozlytrek.*

Tumoră primară a SNC

În cele 3 studii, 12 pacienți adulți cu tumori primare ale SNC au fost tratați cu Rozlytrek și monitorizaţi pentru o perioadă de minimum 12 luni. Un pacient din cei 12 pacienți adulți a avut un răspuns obiectiv evaluat de BICR conform RANO.

Eficacitatea la copii și adolescenți

Eficacitatea Rozlytrek la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și mai mare s-a bazat pe extrapolarea datelor obținute din trei studii clinice deschise cu un singur braț la pacienții adulți cu tumori solide pozitive pentru fuziunea NTRK (ALKA, STARTRK-1 și STARTRK-2) și pe datele farmacocinetice și de eficacitate obținute de la pacienți copii și adolescenți incluși în studiul STARTRK-NG. Cel mai bun răspuns per ansamblu, după cum a fost evaluat pe baza BICR la 5 pacienți copii și adolescenți (toți pacienții au avut vârsta mai mică de 12 ani și au avut mai mult de 6 luni de monitorizare; 3 pacienți au avut tumori solide și 2 pacienți au avut tumori SNC primare) a indicat 2 răspunsuri complete (glioblastom epitelioid și fibrosarcom infantil) și 3 răspunsuri parțiale (gliom de grad înalt, fibrosarcom infantil și melanom metastazic). Răspunsurile de la 4 din 5 pacienți copii și adolescenți erau în derulare la momentul închiderii analizei datelor.

II. Studiul "Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors"

La data limită a studiului clinic (31 august 2020), populația evaluată după eficacitate includea 121 de pacienţi adulți cu tumori solide avansate sau metastatice care au primit ≥ 1 doză de entrectinib cu ≥ 12 luni de monitorizare de la prima evaluare planificată a tumorii (ALKA-372-001: n=1; STARTRK-1: n=2; STARTRK-2: n=118).

Monitorizarea mediană a pacienților a fost de 25,8 luni; 61,2% din pacienții au avut un răspuns complet (n = 19) sau parțial (n = 55). Durata mediană a răspunsului a fost de 20,0 luni [interval de încredere (IC) 95%, 13,0– 38,2]; ***mediana PFS (supraviețuirea fără progresia bolii) a fost de 13,8 luni*** *(IC 95%, 10,1–19,9) și* ***supraviețuirea globală a fost de 33.8 luni*** *(95% CI, 23.4–46.4). La 11 pacienți măsurarea afectării sistemului nervos central a fost evaluată prin BICR, RRO intracranian a fost de 63,6% (IC 95%, 30,8–89,1) și durata mediană a răspunsului intracranian a fost de 22,1 luni (IC 95%, 7,4 – neestimabil). Profilul de siguranță al entrectinib la adulți și pacienții pediatrici a fost asemănător cu rapoartele anterioare. Cele mai multe evenimente adverse legate de tratament (EALT) au fost de gradul 1/2 și ușor de gestionat/reversibile cu modificări ale dozei. Întreruperi legate de EALT au avut loc la 8,3% dintre pacienți.*

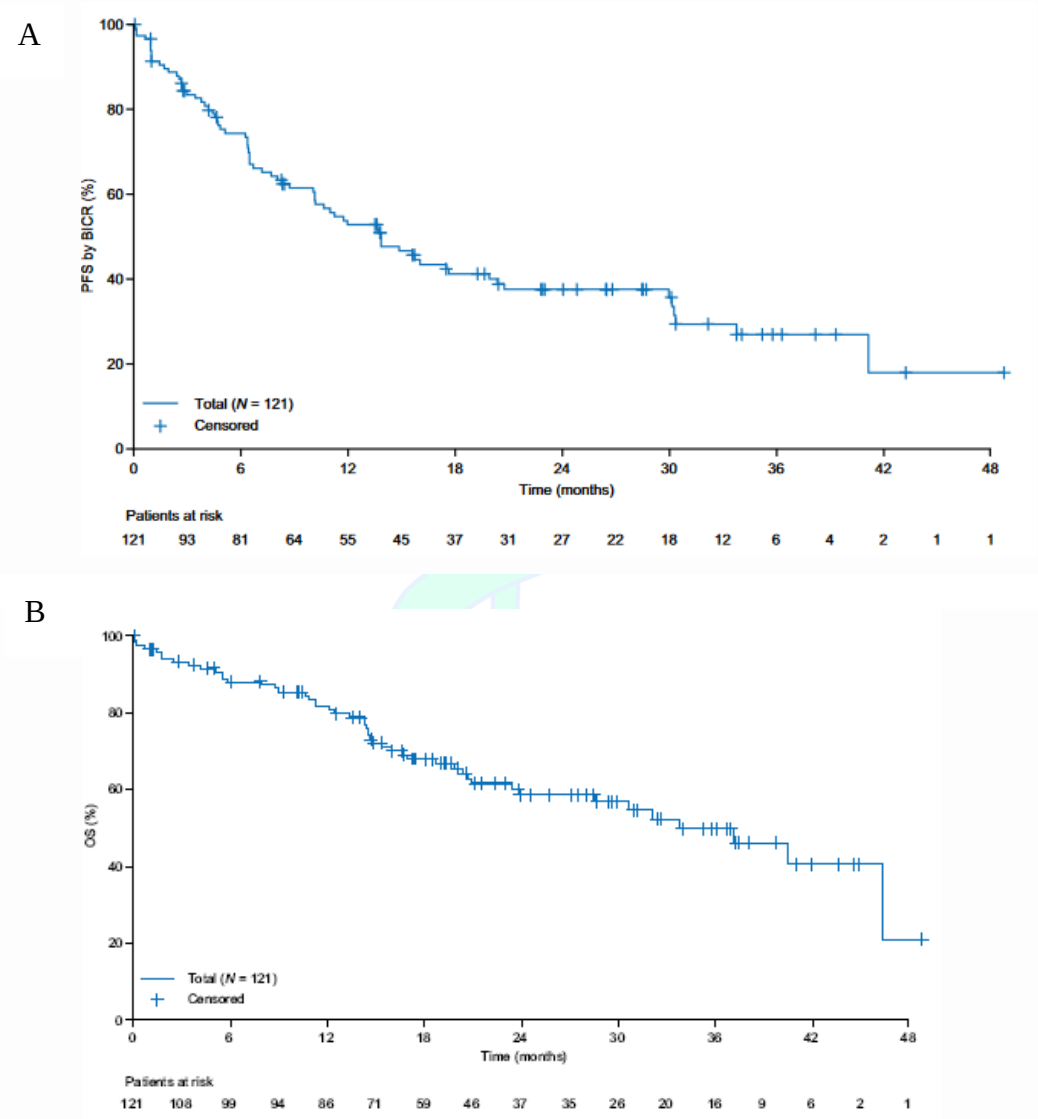

Figura 1. A. PFS conform BICR ; B. OS la pacienţii cu tumori solide cu fuziune NTRK pozitivă (N = 121). Data cut-off 31 august 2020

În concluzie, putem afirma că medicamentul cu DCI Entrectinibum *determină oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.*

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale

Cancerul cu tumorile solide care exprimă o fuziune de gene de tipul receptorului neurotrofic de tirozin kinază (NTRK), poate fi considerat *o **afecţiune care pune în pericol viaţa***, nu este încadrat ca boală rară pe website-ul Orphanet, dar pentru a stabili dacă se încadrează în definiția unei boli rare (*"o boală care nu afectează mai mult de 5 pacienți din 10.000 de persoane"*) ne vom referi la următoarele date statistice și studii epidemiologice:

I. Date statistice privind prevalența cancerului în România

1. Conform celor mai recente date statistice naționale, publicate la data de 29 Decembrie 2021 pe website-ul **INSP** (Institutul Național de Sănătate Publică), RAPORT NAŢIONAL AL STĂRII DE SĂNĂTATE A POPULAŢIEI – 2020, este raportată o **prevalență a tumorilor maligne de 2652 de pacienți la 100.000 de locuitori**.

PREVALENȚA PRIN TUMORI MALIGNE

Numărul cazurilor de tumori maligne în evidenţa cabinetelor de oncologie a crescut de la 430846 (an 2011) la 510819 (an 2020), prevalenţa variind între 2138.4‰ locuitori în 2011 şi 2652.0‰ locuitori în 2020 (fig. 149). Creșterea este permanentă, determinând un trend ascendent. Între 2011 și 2020, sunt înregistrate cu 79973 mai multe cazuri.

2. Pe website-ul **GLOBOCAN** (Global Cancer Observatory) pentru România, la nivelul anului 2020, se estimează o prevalență medie la 5 ani de **1356,1 pacienți la 100.000 de locuitori** *(NB această valoare este calculată printr-o metodă estimativă derivată din date statistice privind incidența).*

II. Studii epidemiologice privind fuziunea genelor NTRK

1. EPAR Entrectinibum

Fuziunile NTRK sunt evenimente rare în cancerele adulte comune, de exemplu cu o frecvență < 1% în NSCLC și 1-2% în cancer colorectal, și mai frecvent observate în unele tipuri de cancer rare, de exemplu, 90-100% în carcinom mamar secretor analog (MASC), o formă rară de cancer ale glandelor salivare (reprezentând < 1% din toate tumorile

maligne), dar și în cancerul de sân (secretor), pentru care expresia de fuziune NTRK (ETV6-NTRK3) este un semn distinctiv patognomonic al ambelor boli.

*Prevalența generală a fuziunilor NTRK la toți pacienții cu cancer este estimată la **0,25-1%.***

2. Studiul **"Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population"**

*Prevalența generală a tumorilor NTRK pozitive la fuziune a fost de **0,30%** în rândul celor 45 de tipuri de cancer studiate din cadrul bazei de date Foundation CORE (889 de pacienți pozitivi din 295.676). Prevalența a fost de 0,28% la pacienții cu vârsta ≥ 18 ani, de 1,34% la pacienții cu vârsta < 18 ani și respectiv 2,28% la pacienții cu vârsta <5 ani. Cea mai mare prevalență a fuziunilor NTRK a fost observată în tumorile glandelor salivare (2,62%). Prezența fuziunilor genelor NTRK nu s-a corelat cu alți biomarkeri acționabili clinic, cu excepția cancerului colorectal. În cancerele colorectale cu fuziuni NTRK se observă și o asociere cu markerul MSI. Acestea sunt mutual exclusive cu prezența mutațiilor BRAF.*

*Prevalența fuziunilor genelor NTRK după etnicitate a fost marginal mai mare la pacienții de origine asiatică (Asia de Est și de Sud) (0,40%), comparativ cu cei originari din America Centrală/Sud (0,37%), Africa (0,34%) sau față de cei de **origine europeană = (0,28%).***

3. Studiul **"TRK Fusions Are Enriched in Cancers with Uncommon Histologies and the Absence of Canonical Driver Mutations"**

Utilizând un program de screening, care a implicat mai mult de 26.000 de pacienți bolnavi de cancer secvenționați prospectiv, au fost extrase date genomice și clinice din toate cazurile cu fuziuni TRK. A fost efectuată o analiză integrată a rezultatelor genomice, terapeutice și fenomice.

*Rezultate: Au fost identificate 76 de cazuri cu fuziuni TRK confirmate (**0,28% prevalență generală**) la 17 tipuri de cancer. Prezența unei fuziuni TRK a fost asociată cu epuizarea factorilor oncologici concurenți (P <0,001) și cu o sarcină mai mică a mutațiilor tumorale (P <0,001), cu excepția cancerului colorectal în care fuziunile TRK apar împreună cu instabilitatea microsatelitară (MSI-H).*

În concluzie, având în vedere datele statistice menționate anterior, în România pentru *tumorile solide care exprimă o fuziune de gene de tipul receptorului neurotrofic de tirozin kinază (NTRK)* putem estima o prevalență situată în intervalul 0,7-2,7 pacienți la 10.000 de locuitori, valoare care se încadrează în definiția unei boli rare.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	*Punctaj*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	**0**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declaraţie pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricţii comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS şi documentaţia aferentă	**15**
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adiţional faţă de comparator sau beneficiul este mai mic faţă de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	**0**
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE şi Marea Britanie	**25**
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni	**0**
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: *a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau* *b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni*	**10**
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale	**10**
TOTAL	**60**

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Entrectinibum și DC Rozlytrek, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de ***includere condiţionată*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P3: Programul naţional de oncologie.*

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață, prin reprezentantul său din România, și-a exprimat intenţia de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiţionată în Listă.

Totodată, având în vedere:

- precizarea din RCP Entrectinibum: *"Este necesar un test validat pentru selecția pacienților cu tumori solide care prezintă o fuziune de gene de tipul NTRK. Statusul pozitiv pentru fuziunea de gene de tipul NTRK trebuie stabilit înainte de inițierea tratamentului cu Rozlytrek",*
- necesitatea efectuării unui număr mare de teste (cu costuri corespunzătoare) pentru identificarea tumorilor NTRK pozitive la fuziune (datorate prevalenței generale scăzute în rândul populației oncologice) ,
- prevederile Legii 293/2022 (pentru prevenirea şi combaterea cancerului), capitolul I, litera B, punctul 3. Introducerea testării imunohistochimice şi genetice, decontarea acestor testări în situaţii clar stabilite:

„c) Identificarea unui mecanism prin care DAPP, individual sau de grup, pentru medicamentele "personalizate" incluse necondiţionat sau condiţionat în Listă, să participe la finanţarea subprogramului de testare genetică, imunohistochimică şi a testării genomice comprehensive, care va permite iniţierea tratamentului cu acel medicament care corespunde fenotipului identificat, în condiţiile în care resursele FNUASS sunt limitate.",

emitem recomandarea de decontare parțială/totală de către companie a testelor pentru identificarea *tumorilor solide care prezintă o fuziune de gene de tipul NTRK.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu *DCI Entrectinibum și DC Rozlytrek 100mg și 200mg capsule* pentru indicația: *„Rozlytrek administrat în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenţi şi copii cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu tumori solide care exprimă o fuziune de gene de tipul receptorului neurotrofic de tirozin kinază (NTRK), care au o boală avansată local, metastazată sau în cazul căreia este probabil ca rezecţia chirurgicală să ducă la morbiditate severă și care nu au primit anterior un inhibitor NTRK, care nu au opţiuni de tratament satisfăcătoare".*

Referințe bibliografice :

1. *RCP ENTRECTINIBUM (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220530155689/anx_155689_ro.pdf)*
2. *EPAR nr.EMEA/H/C/004936/0000 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf)*
3. *AVIZ HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3282231/fr/rozlytrek-entrectinib-tumeurs-solides)*
4. *NICE GUIDANCE (https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/resources/entrectinib-for-treating-ntrk-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609138188997)*
5. *SMC ADVICE (https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/entrectinib-rozlytrek-full-smc2295/)*
6. *Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/588/#english)*
7. *Raport de evaluare IQWIG https://www.iqwig.de/download/a20-74_entrectinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf)*
8. *Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors (https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3597)*
9. *RAPORTUL NATIONAL AL STARII DE SANATATE A POPULATIEI – 2020 (https://insp.gov.ro/2021/12/29/raportul-national-al-starii-de-sanatate-a-populatiei-2020/)*
10. *GLOBOCAN (https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf)*
11. *Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population https://www.nature.com/articles/s41698-021-00222-y*
12. *TRK Fusions Are Enriched in Cancers with Uncommon Histologies and the Absence of Canonical Driver Mutations (https://aacrjournals.org/clincancerres/article/26/7/1624/83060/TRK-Fusions-Are-Enriched-in-Cancers-with-Uncommon)*

Raport finalizat la data de 07.02.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu