



## **Rekomendacja nr 30/2020**

**z dnia 26 maja 2020 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Vitrakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej w trybie określonym w art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Powyższe wynika z braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną terapii we wnioskowanej populacji docelowej oraz z wysokich jednostkowych kosztów refundacji terapii i znacznego ryzyka wysokich całkowitych kosztów refundacji terapii.

W procesie oceny klinicznej terapii nie odnaleziono publikacji, które dotyczyłyby użycia leku w populacji opisanej w zleceniu Ministra Zdrowia. Z uwagi na ww. brak odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania larotrectynibu we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy w postaci rozsianej przeprowadzono przegląd dla szerszej populacji, w ramach którego odnaleziono 3 trwające badania kliniczne I i II fazy dla pacjentów z guzami litymi i fuzją NTRK. W analizie łącznej trzech badań uwzględniono 36 pacjentów (23%) z innymi mięsakami tkanek miękkich, w grupie których mogli być pacjenci z ocenianym wskazaniem, choć brak jest informacji o uwzględnieniu chorych z DSRCT w postaci rozsianej. Informacja zawarta w publikacji nie jest jednoznaczna. Tym samym nie jest pewne czy prezentowane wyniki choć w niewielkim stopniu dotyczą populacji chorych zgodnej ze zleceniem Ministra Zdrowia.

Przy uwzględnieniu wysokiego ryzyka niedostosowania populacji oraz niepewności oszacowań z tym związanych, wzięto pod uwagę efekty kliniczne terapii. Jednak wskazują one



na ograniczoną skuteczność, ponieważ wśród pacjentów z innymi mięsakami tkanek miękkich odpowiedź na leczenie odnotowano u 29 na 36 osób (ORR = 81%). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta. Ponadto, w odnalezionych dowodach naukowych zabrakło danych dot. bezpieczeństwa terapii w subpopulacji pacjentów z mięsakami tkanek miękkich.

Pod uwagę wzięto także fakt, że w założeniach nie zostało jednoznacznie określone, czy lek będzie stosowany u pacjentów z fuzją NTRK. Powyższe kryterium jest istotne w świetle sugestii wynikających ze wskazania rejestracyjnego, które wymaga występowania takiej zmiany genetycznej. Także badania kliniczne są prowadzone z udziałem chorych wykazujących fuzję NTRK. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitrakvi informuje, że: *„Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również towarzyszących zmian genetycznych. Dlatego Vitrakvi należy stosować, tylko jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia)”*. Wobec powyższego ocena skuteczności larotrekty nibu w oparciu o wyniki badań dla mięsaków tkanek miękkich nie powinna być w utożsamiana ze skutecznością interwencji w DSRCT.

Podkreślić należy, że zgodnie z opinią eksperta klinicznego i wytycznymi, w ocenianym wskazaniu istnieje możliwość zastosowania innej terapii niż oceniana.

Z wnioskowanym trybem refundacji związane jest również ryzyko wysokich kosztów jednostkowych i całkowitych, które w ocenianym przypadku uznano za istotne. Brak narzędzi umożliwiających ograniczenie lub zminimalizowanie ww. ryzyka dodatkowo zwiększa niepewność oszacowań skutków finansowych.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357).

### **Problem zdrowotny**

Desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) jest nowotworem tkanek miękkich (mięsaka), który zwykle powstaje w surowiczych wyścielanych powierzchniach otrzewnej brzusznej lub miednicznej i zajmuje otrzewną, węzły chłonne i rozprzestrzenia się hematogennie szczególnie do wątroby.

DSRCT należy do chorób rzadkich. Na całym świecie odnotowano kilkaset przypadków od pierwszego opisu w 1989 r. Zwykle dotyczy mężczyzn, w okresie dojrzewania lub w młodym wieku dorosłym, stosunek mężczyzn do kobiet z tym rozpoznaniem wynosi 4: 1.

Objawy kliniczne DSRCT są niespecyficzne. Choroba objawia się bólem brzucha, powiększonym brzuchem, niestrawnością lub wymiotami oraz utratą masy ciała w zależności od stadium choroby. Można zaobserwować inne objawy, takie jak wyczuwalna masa w brzuchu w badaniu palpacyjnym, niedrożność przewodu pokarmowego, wodobrzusze i powiększenie wątroby.

Rokowanie jest złe. Mediana całkowitego przeżycia wynosi 17 miesięcy, a mniej niż 20% pacjentów żyje dłużej niż 5 lat od momentu postawienia rozpoznania.

## Alternatywna technologia medyczna

Wskazaną przez eksperta klinicznego technologię alternatywną stanowi chemioterapia (doksorubicyna, ifosfamid).

Również wytyczne kliniczne jako standardową terapię I rzutu rekomendują stosowanie doksorubicyny, zwracają również uwagę, że skojarzenie doksorubicyny z ifosfamidem może być najlepszym wyborem, szczególnie w podtypach wrażliwych na ifosfamid, gdy reakcja guza jest potencjalnie korzystna.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. Doksorubicyna oraz ifosfamid są refundowane w ramach katalogu C. „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”:

- Doksorubicyna – w ramach załącznika C.20. zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10, w tym kody C48 oraz C48.2, do których może być klasyfikowane oceniane wskazanie.
- Ifosfamid – w ramach załącznika C.31. zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10, w tym kody C48 oraz C48.2, do których może być klasyfikowane oceniane wskazanie.

Zatem jako technologie alternatywne uznano monoterapię doksorubicyną oraz terapię skojarzoną doksorubicyna+ifosfamid.

## Opis wnioskowanego świadczenia

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

Zdarzenia fuzji genów bez przesunięcia ramki odczytu wynikające z przemian chromosomowych ludzkich genów NTRK1, NTRK2 i NTRK3 prowadzą do powstania onkogennych białek fuzyjnych TRK. Te powstałe nowe chimeryczne onkogenne białka podlegają odbiegającej od normy ekspresji, prowadząc do konstytutywnej aktywności kinazy, w rezultacie aktywując późniejsze szlaki sygnałowe komórek zaangażowane w proliferację i przeżycie komórek oraz prowadząc do powstania nowotworu z fuzją TRK.

Zaobserwowano nabyte mutacje oporności po progresji po zastosowaniu inhibitorów TRK. Larotrektytib wykazywał minimalną aktywność w liniach komórkowych z mutacjami punktowymi w domenie kinazy TRKA, w tym klinicznie zidentyfikowaną nabytą mutacją opornościową G595R. Mutacje punktowe w domenie kinazy TRKC z klinicznie zidentyfikowaną nabytą opornością na larotrektytib obejmują G623R, G696A i F617L.

Molekularne przyczyny pierwotnej oporności na larotrektytib nie są znane. Nie wiadomo zatem, czy obecność towarzyszącego czynnika onkogenego oprócz fuzji genu NTRK wpływa na skuteczność hamowania TRK.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Vitrakvi w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK), są miejscowo zaawansowane, przerzutowe lub w przypadku których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie doprowadzi do poważnej choroby oraz którzy nie mają zadowalających opcji leczenia.

Wnioskowane wskazanie, obejmujące desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy w postaci rozsianej, jest znacznie zawężone w stosunku do wskazań rejestracyjnych.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, nie wydano żadnej zgody na refundację ocenianej technologii medycznej.

### **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.*

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy w postaci rozsianej.

W przeglądzie uzupełniającym przeprowadzonym dla szerszej populacji odnaleziono 3 trwające badania kliniczne I/II fazy dla pacjentów z guzami litymi i fuzją NTRK: NCT02122913, NCT02576431 („NAVIGATE”) oraz NCT02637687 („SCOUT”), opisane w 10 publikacjach (Hong 2020, Drilon 2018, Nathenson 2018, Italiano 2019, Hyman 2020, Tilburg 2019, Laetsch 2018, Dubois 2018, Hong 2019, Hong 2019a).

- NCT02122913: status – aktywne, nierekrutujące, planowana data zakończenia badania – 30.03.2021 r., planowana liczba uczestników – 75 pacjentów (w niniejszej analizie uwzględniono najbardziej aktualne dane dotyczące 12 pacjentów);
- NCT02576431 („NAVIGATE”) - aktywne, rekrutujące, planowana data zakończenia badania – 30.09.2025 r., planowana liczba uczestników – 203 pacjentów (w niniejszej analizie uwzględniono najbardziej aktualne dane dotyczące 97 pacjentów);
- NCT02637687 („SCOUT”) - aktywne, rekrutujące, planowana data zakończenia badania – 31.09.2027 r., planowana liczba uczestników – 174 pacjentów (w niniejszej analizie uwzględniono najbardziej aktualne dane dotyczące 50 pacjentów);

Jakość badań oceniono za pomocą skali NICE na 7 z 8 punktów możliwych do uzyskania (utrata punktu wynika z nieodnalezienia danych dotyczących konsekwentnego włączania pacjentów).

Podkreślenia wymaga jednak fakt, że łącznie w 3 ww. badaniach uczestniczyło 36 pacjentów (23%) z innymi mięsakami tkanek miękkich - MTM (pozostałe MTM to włókniakomięsak typu niemowlęcego i GIST). W grupie innych MTM mogliby zawierać się pacjenci z ocenianym wskazaniem, jednak brak jest informacji o uwzględnieniu pacjentów z DSRCT w postaci rozsianej.

#### *Skuteczność*

Wśród pacjentów z innymi mięsakami tkanek miękkich ORR odnotowano u 29 pacjentów z 36 uczestniczących w badaniu (81%), ale brak jest danych dot. poszczególnych rodzajów odpowiedzi. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w tej grupie nie została osiągnięta.

### Bezpieczeństwo

W populacji włączonej do badania najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem larotrekty nibem stanowiły: zwiększenie poziomu ALT (8 pacjentów – 3%), anemia (6 pacjentów – 2%) oraz zmniejszona liczba neutrofilii (5 pacjentów – 2%).

U 101 (39%) pacjentów dorosłych i 17 (7%) pacjentów pediatrycznych odnotowano zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia. Natomiast związane z leczeniem zdarzenia niepożądane odnotowano u 33 (13%) pacjentów dorosłych, a u dwóch (<1%) pacjentów pediatrycznych. Nie wystąpiły żadne zgony związane z leczeniem.

### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Produkt leczniczy Vitrakvi został warunkowo dopuszczony do obrotu, co oznacza, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) Vitrakvi wymienionymi w kolejności ze zmniejszającą się częstością występowania były zmęczenie (32%), zwiększenie aktywności ALAT (31%), zawroty głowy (30%), zwiększenie aktywności AspAT (29%), zaparcia (29%), nudności (26%), niedokrwistość (24%) i wymioty (20%).

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency* – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration* – FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vitrakvi.

### Ograniczenia

Wśród najbardziej istotnych ograniczeń analizy klinicznej należy wymienić:

- brak dowodów dotyczących ocenianego wskazania – analiza opiera się na dowodach dla populacji szerszej niż wnioskowana pod względem rozpoznania i doprecyzowanej pod kątem występowania mutacji NTRK: pacjenci z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (ang. *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*, NTRK), która to populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym. Należy zaznaczyć, że dane odnalezione w ramach analizy klinicznej odnoszą się do pacjentów z fuzją NTRK – nie odnaleziono dowodów dotyczących pacjentów bez fuzji genu NTRK. Brak informacji czy w populacji wnioskowanej występuje fuzja NTRK zwiększa niepewność oszacowań. Wyniki wyodrębnione dla populacji zbliżonej do wnioskowanej, tj. dla MTM, dostępne są wyłącznie dla skuteczności i odnoszą się do odpowiedzi na leczenie. Brak jest danych dot. bezpieczeństwa terapii wyodrębnionych dla chorych z mięsakami tkanek miękkich, przedstawione dane dotyczą jeszcze szerszej populacji pacjentów (tj. pacjentów z guzami litymi).
- Zgodnie z ChPL Vitrakvi: „Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza, jak również towarzyszących zmian genetycznych. Dlatego Vitrakvi należy stosować, tylko jeśli nie ma zadowalających opcji leczenia, dla których ustalono korzyści kliniczne lub gdy takie możliwości leczenia zostały wyczerpane (tj. brak zadowalających możliwości leczenia)”. Tym samym ocena skuteczności larotrekty nibu w oparciu o wyniki badań dla mięsaków tkanek miękkich nie powinna być w utożsamiana ze skutecznością interwencji w DSRCT.
- Etap odnalezionych badań klinicznych jest wczesny (I/II faza), dopiero wyniki badań fazy III dostarczą ostatecznej informacji o efektywności terapii. Z tego powodu wyniki wczesnych faz badań klinicznych należy traktować z ostrożnością.

- Wszystkie badania, na podstawie których dokonywane jest wnioskowanie (oraz rejestracja leku przez EMA) są badaniami w toku. Zatem wszystkie przedstawione wyniki są wynikami z analiz cząstkowych. Wysoki odsetek danych cenzurowanych może wskazywać na ich niedojrzałość i ograniczoną użyteczność we wnioskowaniu. Wnioskowanie w oparciu o takie dane wiąże się z dużą niepewnością uzyskania zbliżonych wyników w przypadku stosowania terapii w praktyce klinicznej.
- Większość (86%) pacjentów w badaniach miało stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG, a więc wnioskowanie o skuteczności ocenianego leku w populacji w cięższym stanie klinicznym jest ograniczone.
- Brak jest badań z grupą kontrolną – wszystkie dostępne dowody to badania jednoramienne. Wobec powyższego nie jest możliwa relatywna ocena efektywności ocenianej terapii. W przeprowadzonym dodatkowo przeglądzie odnaleziono publikację Judson 2014 opisującą wyniki badania NCT00061984, dotyczącego efektywności komparatorów. Jest to badanie RCT III fazy porównujące stosowanie doksorubicyny z terapią skojarzoną doksorubicyna+ifosfamid w ramach leczenia I rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym mięsakiem tkanek miękkich o wysokim stopniu zaawansowania, czyli również w szerszej populacji niż określona zleceniem MZ. Nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z uwagi na fakt, że dla Vitrakvi dostępne są tylko badania jednoramienne.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **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 147 024 zł (3 x 49 008 zł).*

*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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Na podstawie informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia dotychczas nie wydano żadnej zgody na refundację ocenianej technologii medycznej.

Zgodnie z informacją przekazaną przez hurtownię farmaceutyczną cena netto produktu Vitrakvi (larotrektylib) 20mg/ml x 1 vial 100 ml, Bayer, Niemcy wynosi 27 600 PLN.

Przy założeniu marży hurtowej i detalicznej na podstawie ustawy refundacyjnej cena opakowania dla płatnika publicznego będzie wynosić 31 714,93 PLN, zaś dla świadczeniobiorcy 3,20 PLN (pod warunkiem wydania zgody na refundację).

Szacując wydatki płatnika publicznego uwzględniono maksymalną dopuszczalną w ChPL dawkę leku – 200 mg na dobę (dawka maksymalna dla dzieci i standardowa dla dorosłych). Jedna fiolka leku zawiera 2 000 mg larotrektylibu, zatem wystarczy na 10 dni terapii.

Mając na uwadze brak dokładnych danych dotyczących długości stosowania leku, w tym danych odnośnie średniego czasu do progresji czy średniego czasu leczenia oraz informację o medianie PFS z publikacji Hong 2020 (28,3 mies.), założono że leczenie będzie kontynuowane bez przerw przez co najmniej dwa lata.

Przy powyższych założeniach, oszacowane roczne wydatki płatnika na terapię jednego pacjenta wynoszą około 1,16 mln PLN rocznie, zaś roczny koszt dla pacjenta wyniesie około 117 PLN.

Mediana szacowanego kosztu całej terapii (28,3 miesiące – 861 dni) wyniesie ok 2,73 mln PLN dla płatnika i około 276 PLN dla pacjenta.

#### *Ograniczenia*

Na niepewność powyższych oszacowań ma wpływ arbitralne przyjęcie założeń o czasie terapii i dawkowaniu, jak również ograniczone informacje o koszcie terapii.

#### **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 2019 r. poz. 1373 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.*

Nie dotyczy.

#### **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.*

Według eksperta klinicznego obecna liczba chorych z rozpoznaniem desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy w postaci rozsianej wynosi 5 pacjentów.

Roczne koszty terapii dla 5 pacjentów wyniosą obciążenie rzędu ok. 5,79 mln PLN dla płatnika i około 584 PLN dla pacjentów.

Mediana szacowanego kosztu dla 5 pacjentów wyniesie około 13,66 mln PLN dla płatnika i około 1 378 PLN dla pacjentów.

#### *Ograniczenia*

Na niepewność powyższych oszacowań ma wpływ brak innych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, umożliwiających weryfikację oszacowań eksperta, co jest związane z rzadkim charakterem choroby. Jednocześnie mało prawdopodobny jest znaczący wzrost liczby chorych z rozpoznaniem DSRCT w postaci rozsianej, choć z uwagi na wysoki jednostkowy koszt terapii niedoszacowanie na poziomie jednego pacjenta może wiązać się ze znaczącym wzrostem wydatków płatnika publicznego. Ponadto na niepewność oszacowań wpływa również arbitralne przyjęcie założeń o czasie terapii i dawkowaniu, jak również ograniczone informacje o koszcie terapii.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **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.*

Nie dotyczy.

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

Odnaleziono wytyczne kliniczne dot. leczenia mięsaków tkanek miękkich wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2017),
- European Society for Medical Oncology - European Network for Rare Adult Solid Tumors (ESMO-EURACAN 2018 - aktualizacja 2019),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020),
- The British Sarcoma Group 2016.

Wszystkie wytyczne oprócz europejskich ESMO 2018 uwzględniają w swoich wytycznych desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy, jednakże eksperci nie przedstawili konkretnych terapii dla tego typu nowotworu, a ogólne wytyczne odnoszące się do mięsaków tkanek miękkich (MTM).

Wszystkie wytyczne jako standardową terapię I rzutu rekomendują stosowanie doksorubicyny, zwraca się również uwagę, że skojarzenie doksorubicyny z ifosfamidem może być najlepszym wyborem, szczególnie w podtypach wrażliwych na ifosfamid, gdy reakcja guza jest potencjalnie korzystna.

Generalnie w leczeniu mięsaków tkanki miękkiej leczenie jest bardzo zróżnicowane, w wytycznych wymieniane są następujące substancje czynne: doksorubicyna, ifosfamid, gemcytabina, dakarbazyna,



docetaksel, trabectedyna, erybulina czy pazopanib. Jedyne wytyczne uwzględniające w terapii MTM larotrekty nib to wytyczne NCCN 2020, co może być związane z niedawną rejestracją leku.

Odnotowano dwie negatywne rekomendacje refundacyjne dot. larotrekty nibu wydane przez:

- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA 2020),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2019).

Obie rekomendacje dotyczyły stosowania produktu leczniczego Vitrakvi we wskazaniu szerszym niż oceniane – tj. leczeniu dorosłych i dzieci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym guzem litym, który wykazuje fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK). Jako powód negatywnych decyzji wskazano brak udowodnionej dodatkowej korzyści klinicznej.

Część instytucji, jak brytyjski National Institute for Health and Care Excellence – NICE (planowana publikacja 27.05.2020 r.) czy irlandzkie National Centre for Pharmacoeconomics - NCPE nadal pracuje nad swoimi rekomendacjami dotyczącymi wnioskowanej technologii, jednak również we wskazaniu szerszym niż aktualnie oceniane.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 01.04.2020 (znak pisma: PLD.45340.998.2020.KW), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vitrakvi (larotrectinibum), roztwór doustny, 20 mg/ml, we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 30/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Vitrakvi (larotrectinibum) we wskazaniu: desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Vitrakvi (larotrectinibum) we wskazaniu: desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej.
2. Raport nr OT.4311.5.2020 pt. Vitrakvi (larotrekty nib) we wskazaniu: desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, data ukończenia: 23.04.2020 r.