

## Rekomendacja nr 46/2021

z dnia 30 kwietnia 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie oceny leku Rozlytrek (entrektytib)

#### w ramach programu lekowego

#### „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Rozlytrek (entrektytib) w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” na dotychczas proponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

Pod uwagę wzięto fakt, że populację docelową stanowią dorośli chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją genu ROS1, która występuje w 1-2% przypadków NDRP.

W przeprowadzonej analizie klinicznej wskazano na brak badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Rozlytrek (entrektytib) z komparatorem (kryzotylib) we wnioskowanym wskazaniu. Analizę przeprowadzono zatem w oparciu o porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MAIC. Należy zaznaczyć, że wiarygodność takiego porównania jest ograniczona z uwagi na charakter samej metody i jest obarczona niepewnością wynikającą z heterogeniczności badań.

Ponadto, siłę wnioskowania o skuteczności terapii osłabia głównie fakt, że uwzględnione wyniki pochodzą z badań jednoramiennych (były to badania I/II fazy, przy czym w analizie dla entrektytibu [redacted])

Zwrócono również uwagę na efekty zdrowotne dotyczące bezpieczeństwa. Zgodnie z analizą, zdarzenia niepożądane po podaniu entrektytibu wystąpiły u prawie wszystkich poddanych analizie pacjentów (99%), w tym większość określono jako związane z leczeniem.

Zgodnie z analizą ekonomiczną przeprowadzoną przez wnioskodawcę stosowanie produktu leczniczego Rozlytrek (entrektytib) w miejsce terapii kryzotylibem jest [redacted]

[REDAKTOWANE]

W ocenie wzięto również pod uwagę wyniki analizy wpływu na budżet, które wykazały, że objęcie refundacją produktu leczniczego Rozlytrek w analizowanym wskazaniu wiązałoby się [REDAKTOWANE]

Uwzględniono ponadto, że wśród 5 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych wydanych w innych krajach, trzy uzależniały decyzję od obniżenia ceny leku Rozlytrek (np. w ramach umowy podziału ryzyka) lub zrównania jego kosztów do kosztów leczenia opcją aktualnie refundowaną i najtańszą.

Biorąc pod uwagę szereg niepewności związanych z oszacowaniem efektów płynących z zastosowania produktu leczniczego Rozlytrek względem aktualnie stosowanego leczenia, a także szereg ograniczeń przedłożonych analiz wpływających na ich wiarygodność, uzasadniona pozostaje potrzeba dalszego monitorowania i ewaluacji danych dotyczących ocenianej technologii medycznej zwłaszcza w bezpośrednim porównaniu z technologią alternatywną.

Wobec powyższych argumentów ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii wydaje się uzasadnione wyłącznie pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia produktem Rozlytrek (entrektytib) do poziomu kosztów leczenia aktualnie refundowaną opcją terapeutyczną w tym wskazaniu (tj. kryzotylibem).

#### **Przedmiot wniosku**

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

- Rozlytrek (entrektytib), 100 mg, kapsułki twarde, 30 kaps., kod EAN: 07613326024891, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]
- Rozlytrek (entrektytib), 200 mg, kapsułki twarde, 90 kaps., kod EAN: 07613326024624, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

#### **Problem zdrowotny**

Pierwotny nowotwór płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia w praktyce dzieli się na:

- niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP, do którego klasyfikowane są raki gruczołowe, płaskonabłonkowe i wielkokomórkowe, ok 85%),
- drobnokomórkowego raka płuc (DRP, ok. 15%).

Gen ROS1, znajdujący się na chromosomie 6 (lokalizacja cytogenetyczna: 6p22), koduje receptor o aktywności kinazy tyrozynowej ROS. Nieprawidłowości molekularne stwierdzone u chorych na NDRP to rearanżacja genu ROS1. Nieprawidłowość ta występuje u 1-2% chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego.

W 2018 r. w Polsce rak tchawicy, oskrzela i płuca (C33+C34) stanowił 16,1% wszystkich zachorowań na nowotwory u mężczyzn i 9,3% – u kobiet oraz stanowił przyczynę 28,2% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17,6% – u kobiet.

Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania.

Nowa klasyfikacja patomorfologiczna wskazuje na odmienny przebieg kliniczny w poszczególnych podtypach histologicznych raka gruczołowego (np. lepsze rokowanie – podtyp tapetujący i brodawkowy, gorsze rokowanie – podtyp drobnobrodawkowy i lity), co jednak nie wpływa na wybór metody leczenia. U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu, rokowanie zależy głównie od stanu sprawności i stopnia ubytku masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie.

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycie ponad 2-letnie należy do rzadkości.

Według wytycznych NCCN z 2021 r. wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych wynoszą 61,4% dla choroby zlokalizowanej, 34,5% – dla choroby z przerzutami regionalnymi, 6,1% – z przerzutami odległymi i 14,6% – w przypadku choroby nieokreślonej pod względem stadium. W Polsce około 13,5% chorych na raka płuca przeżywa 5 lat od rozpoznania.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano kryzotynib (finansowany w leczeniu chorych z rearanżacją genów ALK lub ROS1 w ramach programu lekowego B.6.).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Rozlytrek zawiera entrektynib, który jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora tropomiozynowego TRKA, TRKB i TRKC (kodowanych przez geny kinazy tyrozynowej receptora neurotroficznego [NTRK] odpowiednio NTRK1 NTRK2 i NTRK3), protoonkogenowej białkowej kinazy tyrozynowej ROS (ROS1) i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK) z IC<sub>50</sub> o wartości 0,1 do 2 nM.

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

- pacjentów od 12. roku życia z guzami litymi (rozrostami nowotworowymi), które charakteryzują się nieprawidłowością genetyczną zwaną fuzją genów NTRK (przeznaczony dla pacjentów z guzami, które rozprzestrzeniły się do okolicznych tkanek lub do innych części ciała albo których usunięcie chirurgiczne wiąże się z poważnymi zagrożeniami. Należy go stosować tylko wtedy, gdy pacjent nie otrzymywał wcześniej leków o podobnym mechanizmie działania, a inne metody leczenia są nieodpowiednie);
- dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, który charakteryzuje się nieprawidłowością genetyczną zwaną fuzją genów ROS1. Należy go stosować wyłącznie wówczas, gdy pacjent nie otrzymywał wcześniej leku blokującego ROS1.

Wnioskowane wskazanie zawiera się zatem we wskazaniu rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z ROS1 dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczeni wcześniej inhibitorami ROS1.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność entrektynybu (ENT) z kryzotyningiem (KRYZ), a także badań dla ENT z grupą kontrolną.

Do analizy klinicznej włączono zatem cztery badania jednoramienne:

- trzy prospektywne badania I/II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo entrektynybu: ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2;
- jedno prospektywne badanie I fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kryzotyningu: PROFILE 1001.

Wobec braku badań bezpośrednio porównujących ENT vs KRYZ przedstawiono porównanie pośrednie przygotowane w oparciu o następujące źródła:

- niepublikowane opracowanie Roche 2020, w ramach którego przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MAIC, opartą na zbiorczych wynikach badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 dla ENT oraz badania PROFILE 1001 dla KRYZ;
- abstrakt konferencyjny Doebele 2019 oraz raport EMA 2020, gdzie przedstawiono wyniki porównania pośredniego oparte na zbiorczej analizie badań ALKA-372-001, STARTRK-1 i STARTRK-2 dla ENT względem pacjentów stosujących KRYZ w ramach retrospektywnego badania kohortowego (dane pochodzące z elektronicznych kart zdrowia z amerykańskiej bazy danych Flatiron Health).

Ponadto, do analizy włączono jeden przegląd systematyczny Chu 2020, w którym dokonano porównania pośredniego metodą MAIC entrektynybu (na podstawie badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2) m.in. z kryzotyningiem (na podstawie badania PROFILE 1001).

W badaniach oceniano m.in. punkty końcowe dotyczące przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival), przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. progression-free survival), odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. objective response rate) i bezpieczeństwa.

[REDAKCE]

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych przeprowadzono za pomocą skali NICE. Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 uzyskały 7/8 pkt (brak informacji o kolejnym włączaniu pacjentów do badań), natomiast badanie PROFILE-1001 uzyskało 6/8 pkt (brak informacji o kolejnym włączaniu pacjentów do badania, brak wyników w podziale na grupy).

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

#### Skuteczność

[REDAKCE]

Porównanie pośrednie EMA 2020 i Doebele 2019 (analiza zbiorcza badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 (ENT) i danych z bazy US Flatiron Health (KRYZ))

Zestawienie wyników ENT i KRYZ:

- Mediana OS
  - ENT: nie osiągnięto

- KRYZ: 18,5 mies.
- Mediana PFS
  - ENT: 19,0 mies.
  - KRYZ: 8,8 mies.
- Mediana czasu do przerwania leczenia (TTD)
  - ENT: 14,6 mies.
  - KRYZ: 8,8 mies.
- Częstość zgonów
  - ENT: 17%
  - KRYZ: 63%
- Częstość progresji choroby
  - ENT: 47%
  - KRYZ: 78%
- Częstość TTD
  - ENT: 68%
  - KRYZ: 78%

Różnice istotne statystycznie na korzyść ENT w porównaniu z KRYZ wykazano w ocenie:

- przeżycia wolnego od progresji choroby: HR = 0,439 (95% CI: 0,26; 0,742);
- częstości występowania zgonów: OR = 0,12 (95% CI: 0,05; 0,30);
- częstości występowania progresji choroby: OR = 0,26 (95% CI: 0,11; 0,59).

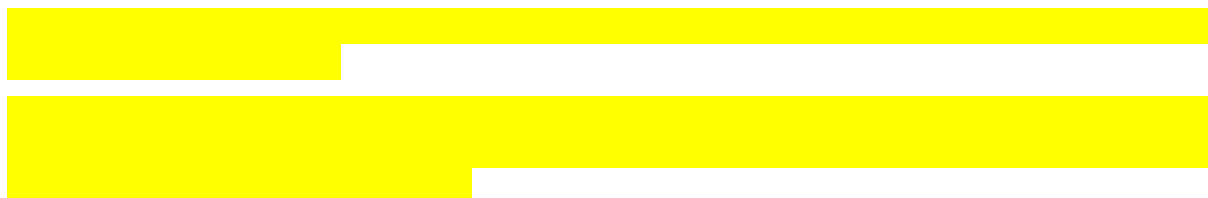
#### Chu 2020

W ocenie odpowiedzi na leczenie (ORR) wykazano IS różnice na korzyść ENT w porównaniu z KRYZ dla wszystkich analizowanych scenariuszy (OR w zależności od scenariusza wyniósł od 2,43 [95% CI: 1,37; 8,57] do 2,74 [95% CI: 1,22; 7,02]).

W ocenie OS i PFS nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ENT a KRYZ.

Autorzy przeglądu uznali, iż stosowanie ENT i KRYZ wiąże się ze zbliżonym czasem do progresji choroby lub zgonu, za wyjątkiem jednego scenariusza (3), w którym obserwowano gorsze wyniki dla ENT w porównaniu z KRYZ.

#### *Bezpieczeństwo*



#### Badania ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2

W badaniach dla ENT zdarzenia niepożądane (AE) raportowano u 99% pacjentów, w tym 93% było związane z leczeniem. Do najczęściej raportowanych ciężkich AE (11%) należały: gorączka, zaburzenia poznawcze i wymioty.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Rozlytrek najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (niezależnie od stopnia nasilenia) były: uczucie zmęczenia (45%), zaparcia (43%), zaburzenia smaku (42%), zawroty głowy (40%), obrzęk (37%), biegunka (34%), nudności (32%),

upośledzenie czucia (29%), niedokrwistość (28%), duszność (27%), zwiększenie masy ciała (26%), podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (25%), ból (24%), zaburzenia poznawcze (24%), wymioty (23%), kaszel (21%), gorączka (20%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w stopniu  $\geq 3$  były: niedokrwistość (10%), zakażenia płuc (6%), zwiększenie masy ciała (7%), duszność (6%) oraz uczuci zmęczenia.

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

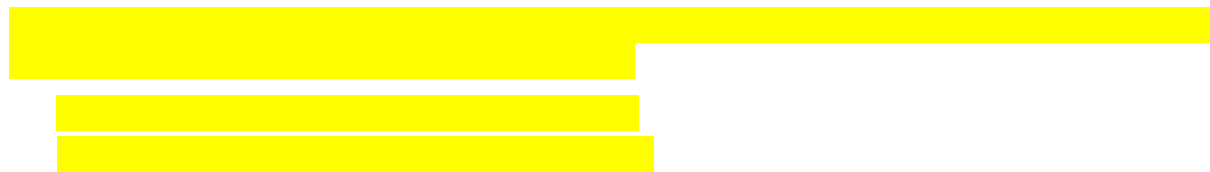
W planie zarządzania ryzykiem [EMA RMP 2020] wśród ważnych zagrożeń wskazano m.in. zaburzenia serca (zastoinową niewydolność serca oraz wydłużenie odstępu QT), natomiast w ramach potencjalnych zagrożeń odnotowano ciężkie reakcje neurologiczne oraz zaburzenia neurorozwojowe u dzieci. Podkreślono również brak informacji dotyczących stosowania entrektynybu u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby oraz brak wyników bezpieczeństwa związanych z długotrwałym stosowaniem leku.

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników analizy klinicznej mają wpływ m.in. następujące ograniczenia:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ENT względem KRYZ w analizowanej populacji chorych z NDRP;
- wnioskowanie z analizy skuteczności i bezpieczeństwa opiera się na wynikach [redacted];
- brak wystarczających danych dla KRYZ skutkowało przyjęciem założeń np. odnośnie odsetka pacjentów z przerzutami do OUN (w porównaniu metodą MAIC);
- uwzględnione badania nie były w pełni zgodne z populacją określoną zapisami programu lekowego (w analizie zbiorczej badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 jedynie 34,8% pacjentów było w stadium choroby IIIB-IV; brak szczegółowych informacji o stopniu zaawansowania choroby pozostałych pacjentów; populacja w analizie bezpieczeństwa ENT była szersza w porównaniu z ocenianą w ramach skuteczności (mogła obejmować chorych uprzednio stosujących inhibitory ROS1, w sprawności wg ECOG  $\geq 2$  oraz z obecnością biomarkera wykluczonego z oceny skuteczności).
- brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego, mediana okresu obserwacji w badaniach dla ENT wynosiła około 16 miesięcy (dla KRYZ 62,6 mies.);
- wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla entrektynybu pochodzą z badania trwającego (STARTRK-2), nie są to zatem ostateczne wyniki badania;
- do określenia skuteczności wnioskowanej technologii wykorzystano dane z badań I fazy, należy zauważyć, że te badania zostały zaprojektowane głównie w celu określenia bezpieczeństwa leczenia. Ponadto w badaniu ALKA-372-001 punkty dotyczące skuteczności nie stanowiły pierwszorzędowych punktów końcowych;
- analizowane badania zostały zaprojektowane jako otwarte, co wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego;

## 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 (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 155 514 PLN (3 x 51 838 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.*

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono koszty medyczne, w tym: koszty leków i ich podania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty po progresji choroby (chemioterapia – podanie i monitorowanie).

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





### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest

### Obliczenia własne Agencji

Dokonano aktualizacji wyników, w związku ze zmianą cen komparatora. Zastosowano koszty KRYZ za cykl: 2 511,22 zł z RSS (według najnowszych statystyk NFZ za 2019 r.) oraz 5 692,34 zł bez RSS (zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ na dzień 01.03.2021 r.). Trzeba mieć jednak na uwadze, że zastosowany koszt może nie odzwierciedlać rzeczywistego RSS dla komparatora.

### **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);**

*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 związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością 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 dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

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 Rozlytrek (entrektytib) wiązać się będzie [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### *Ograniczenia*

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowań wielkości populacji docelowej (w opinii eksperta populacja może być większa niż przyjęto w analizie) oraz rzeczywistych udziałów ENT w przyszłym rynku leków. Wymienione parametry w największym stopniu wpływały na wyniki.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Dokonano aktualizacji wyników, w związku ze zmianą cen komparatora. Zastosowano koszty za 1 mg KRYZ na poziomie 0,72 zł z RSS (wg statystyk NFZ za 2019 r.) oraz 1,63 zł bez RSS (zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ na dzień 01.03.2021 r.).

[redacted]

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

[redacted]

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

Proponuje się następujące zmiany do zapisów programu:

- dodanie oceny jakości życia przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie oraz ewentualne określenie narzędzia/skali oceny;
- dodanie w części dotyczącej badań wykonywanych przy monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia obserwację pacjenta otrzymującego entrekty nib w kierunku występowania zaburzeń poznawczych (splątania, zmian stanu psychicznego, zaburzeń pamięci, halucynacji) lub też wykonywania badań, ukierunkowanych na ich wykrycie;
- dodanie zapisu dotyczącego kobiet w ciąży w kryteria kwalifikacji/wyłączenia z programu.

Ponadto w opinii eksperta należałoby doprecyzować sformułowanie dotyczące kryteriów kwalifikacji do ocenianego programu lekowego w zakresie leczenia systemowego (pkt 1.3. ocenianego programu).

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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



### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do analizowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2019),
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2020),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021),
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM 2019),
- Italian Association of Medical Oncology (AIOM 2019),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021),
- American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario (ASCO CCO 2021).

Najczęściej zalecaną opcją leczenia I linii chorych na NDRP z rearanżacją w ROS1 jest kryzoty nib (PTOK 2019, ESMO 2020, NICE 2021, SEOM 2019, AIOM 2019, NCCN 2021, ASCO CCO 2021).

Entrekty nib w I linii leczenia chorych na NDRP z rearanżacją w ROS1 został wymieniony w czterech rekomendacjach (ESMO 2020, SEOM 2019, NCCN 2021 oraz ASCO CCO 2021).

Do pozostałych substancji wymienianych w zaleceniach w ww. wskazaniu należały: repotrekty nib (ESMO 2020), cerytynib (NCCN 2021, ASCO CCO 2021), lorlatynib (ASCO CCO 2021) lub terapia zgodna z leczeniem standardowym dla pacjentów bez mutacji kierunkowych (ASCO CCO 2021).

W kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP i mutacją ROS1 najczęściej wymieniany był lorlatynib (ESMO 2020, AIOM 2019, NCCN 2021). Wskazywano również na zastosowanie standardowej chemioterapii (wielolekowej) lub innych terapii celowanych (również ukierunkowanych na ROS1, np. cerytynibu, repotrekty nibu, entrekty nibu).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnie odnoszących się do refundacji ocenianej technologii lekowej (niemiecką G-BA 2021, australijską PBAC 2020, kanadyjską pERC 2021, angielską NICE 2020, szkocką SMC 2020).

W 3 z nich decyzję uzależniono od obniżenia ceny leku Rozlytrek (np. w ramach umowy podziału ryzyka) lub zrównania jego kosztów do kosztów leczenia aktualnie refundowaną, najtańszą opcją leczenia. W rekomendacjach zwracano głównie uwagę na korzyść kliniczną, poszerzenie możliwości leczenia oraz opłacalność leku względem postępowania alternatywnego (pemetreksed z chemioterapią opartą na platynie) bądź jego neutralność kosztową (wynikającą ze zrównania kosztów leczenia ENT do kosztów KRYZ).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Rozlytrek (entrekty nib) jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.02.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1087.2020.10.PB, PLR.4500.1086.2020.10.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny Rozlytrek (entrekty nib) w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” 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), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 46/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku w sprawie oceny leku Rozlytrek (entrekty nib) w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku w sprawie oceny leku Rozlytrek (entrekty nib) w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
2. Raport nr OT.4231.3.2021 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Rozlytrek (entrekty nib) w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”