



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 129/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku

w sprawie oceny leku Vitrakvi (larotrectinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Vitrakvi podlegał ocenie Agencji w 2020 r. trzykrotnie. Dwie oceny dotyczyły wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego a jedna ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W przypadku oceny w ramach importu docelowego we wskazaniu desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej stanowisko Rady i Prezesa były rozbieżne. Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko, pod warunkiem stosowania leku u pacjentów w dobrym stanie klinicznym (0-2 w skali ECOG), z guzem, który wykazuje fuzję genu NTRK, jeśli nie jest możliwe radykalne leczenie chirurgiczne lub nie przyniosło ono zadowalających efektów, oraz w przypadku braku możliwości udziału pacjenta w toczących się badaniach klinicznych nad inhibitorami NTRK. W rekomendacji Prezesa Agencji zaznaczono, iż negatywna decyzja 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 przypadku oceny zasadności



wydawania zgód na refundację wnioskowanej technologii we wskazaniu rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego NTRK1 u pacjenta pediatrycznego po leczeniu operacyjnym (subtotalnej resekcji tarczycy) i leczeniu radioaktywnym jodem Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji było pozytywne. W przypadku analizowanego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne. Również w przypadku oceny RDTL we wskazaniu rak brodawkowaty tarczycy (ICD-10: C73) u pacjenta pediatrycznego opinia Rady Przejrzystości oraz Agencji były pozytywne i wskazywały na bardzo dobry profil skuteczności i bezpieczeństwa leku.

Zgodnie z zapisami Ustawy o Funduszu Medycznym larotrekty nib w 2021 r. podlegał ocenie AOTMiT w zakresie wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

Problem zdrowotny

Wnioskowane wskazanie obejmuje różne typy guzów litych wykazujących fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK, ang. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase). Fuzja ww. genu jest określana jako główny czynnik onkogenny i podstawowa przyczyna wielu różnych typów guzów litych (niezależnie od ich umiejscowienia i typu tkanki) u osób w każdym wieku. Fuzje genów NTRK (1 lub 2 lub 3) z innymi genami powodują powstanie nieprawidłowych białek TRK (ang. Tyrosine Receptor Kinase – receptor kinazy receptora tropomyozyiny), które uruchamiają dalsze procesy prowadzące do rozwoju nowotworu. Fuzje NTRK występują z małą częstością w powszechnych nowotworach dorosłych, np. < 1% w niedrobnokomórkowym raku płuca i 1-2% w raku jelita grubego, częściej obserwowane są w niektórych nowotworach rzadkich. Ogólną częstość występowania fuzji NTRK szacuje się na 0,25-0,31% u dorosłych i 0,34-0,49% u dzieci z nowotworem (wg EPAR ok. 0,3%).

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Brak jest wyników randomizowanych prób klinicznych. Wnioskodawca oparł analizę o nieopublikowane dane. Wyniki 3 jednoramiennych koszykowych badań klinicznych (LOXO-TRK-140001, SCOUT i NAVIGATE) posłużyły do opracowania charakterystyki i jako dodatkowe źródło wyników,

Wyniki badań dla larotrekty nibu zostały przedstawione w podziale na 3 populacje: populacja ePAS4 (164 chorych dorosłych i dzieci), SAS3 (24 chorych dorosłych i dzieci z pierwotnymi guzami OUN) oraz populacja PAS (obejmuje pierwszych 55 chorych włączonych do badania).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

W rekomendacji CADTH 2021 wskazano na istotną niepewność w ocenie wielkości obserwowanej odpowiedzi na leczenie i długotrwałej skuteczności terapii, podkreślono jednak rzadki charakter rozpatrywanych wskazań. Analiza NICE 2020 wskazała na brak dowodów na skuteczność larotrektylibu we wszystkich rodzajach guzów wykazujących fuzję genu NTRK oraz na niepewność oszacowań efektywności kosztowej. W rekomendacji G-BA 2020 wskazano, iż larotrektylib może być odpowiednią opcją leczenia w niektórych przypadkach, jednak nie wykazano dodatkowej korzyści względem komparatora – BSC. Wskazano, iż oddzielne rozpatrywanie wyników w podziale na jednostki nowotworowe jest zasadne. Podobnie jak w rekomendacji CADTH 2021 i Zorginstituut Nederland 2021 zwrócono uwagę na niepewność oszacowań populacyjnych.

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

Problem ekonomiczny

[redacted]

[redacted]

[redacted] W opinii analityków Agencji analiza wnioskodawcy obarczona jest licznymi ograniczeniami. [redacted]

[redacted] Wnioskodawca reprezentuje stanowisko tumor-agnostyczne, jednocześnie [redacted] a jego rozważania odnoszą się do konkretnych typów histologicznych, [redacted]

[redacted] Wszystkie opisane ograniczenia dotyczące populacji mogą w konsekwencji prowadzić do niedoszacowania ostatecznej liczby chorych objętych wnioskowanym wskazaniem.

Główne argumenty decyzji

Negatywna decyzja Rady wynika głównie z braku dojrzałych wyników badań naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną terapii we wszystkich wnioskowanych wskazaniach. Wprowadzone powinny być również odpowiednie zapisy w programie lekowym minimalizujące ryzyko nieuzasadnionego zastosowania terapii. Wnioskodawca powinien obniżyć cenę leku

[redacted] Modyfikacji wymaga także program lekowy, w zakresie m.in:

[redacted]

[redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.42.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Vitrakvi (larotrectinibum) w ramach programu lekowego: »Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)«, data ukończenia: 9 listopada 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer Sp. z o.o. .