

Krzysztof Adamcewicz
Prokurent



Maciej Maksymilian Latos
Prokurent

Pan dr n. med. Roman Topór-Mądry

Prezes

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2

00-032 Warszawa

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 28

02-672 Warszawa

Warszawa, dnia 28 czerwca 2023 r.

Dotyczy: postępowania o objęcie refundacją i ustalenie urzędowych cen zbytu produktów leczniczych: Rozlytrek, entrectinibum, kapsułki twarde, 100 mg, 30 kaps., kod GTIN: 07613326024891 oraz Rozlytrek, entrectinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 90 kaps., kod GTIN: 07613326024624, stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie entrektynibem chorych na nowotwory lite z fuzją genów NTRK (ICD10 C00-C80, C97)”.

Znaki spraw: PLR.4500.189.2023, PLR.4500.190.2023.

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo z 7 czerwca 2023 roku, znak OT.423.1.20.2023.4.AS w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Rozlytrek (entrektynib) kapsułki twarde, 100 mg, 30 kaps., GTIN: 07613326024891;**
- **Rozlytrek (entrektynib) kapsułki twarde, 200 mg, 30 kaps., GTIN: 07613326024624;**

w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa
Polska

Tel. +48 22 345 1888

Fax +48 22 345 1874

www.roche.pl

uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r. poz. 74 z późn. zm.) Roche Polska Sp. z o.o. będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT OT.423.1.20.2023.4.AS z dnia 7 czerwca 2023 r.

I. Uwagi do całości analiz:

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą całości analiz (punkt 1 Pisma):

Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Jednocześnie o doborze komparatorów dla ocenianej technologii decyduje jej pozycjonowanie w ścieżce terapeutycznej, które w analizowanym przypadku definiuje program lekowy.

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu Rozlytrek w analizowanym wskazaniu obrał technologie lekowe rekomendowane i stosowane na ostatnich liniach leczenia. Nie można się zgodzić z opinią Wnioskodawcy, iż w wielu przypadkach są to leki, które należy traktować jako najlepsze leczenie wspomagające w sytuacji wykorzystania wszelkich innych możliwych opcji terapeutycznych lub też są wprost wskazane do stosowania wyłącznie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, do których należy: „wyczerpanie możliwości terapeutycznych lub brak innych terapii, dla których ustalono korzyści kliniczne w danym wskazaniu ustalone na podstawie dokumentacji medycznej przez Zespół Koordynacyjny” należy zaznaczyć, iż terapie uznawane za skuteczne w danym wskazaniu nie mogą stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii, a jako technologię opcjonalną dla produktu Rozlytrek na dzień złożenia wniosku należy przyjąć najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care), rozumiane jako leczenie paliatywne które wskazano również w APD: W przypadku tej populacji chorych stosowane jest głównie leczenie paliatywne, łagodzące objawy, które rzadko prowadzi do wyleczenia.

Ponadto od marca 2023 r. obowiązuje program lekowy B.144 „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”, w ramach którego dostępny dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu jest inny inhibitor kinazy receptora tropomiozyny –

larotrektylib. Uwzględniając kryteria włączenia do PL B.144 i do proponowanego PL dla leku Rozlytrek należy uznać, iż produkt Vitrakvi stanowi refundowany komparator dla technologii wnioskowanej. Z uwagi na powyższe istnieje konieczność uwzględnienia w analizach jako komparatora obok BSC (rozumianego jako terapia paliatywna) także larotrektylibu i przedstawienie odpowiednich analiz porównawczych w tym zakresie.

Biorąc pod uwagę powyższe niespełnione są również zapisy:

§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Należy zwrócić uwagę również na brak zgodności komparatorów pomiędzy analizami, co jest niezgodne z Wytycznymi HTA z 2016 r. Wymagane jest uwzględnienie wszystkich uwzględnionych w ramach APD i analizy klinicznej komparatorów również w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet.

Zważywszy na powyższe nie są spełnione także pozostałe zapisy § 4 ust. 1 pkt 2-5, § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 2, 3 i 4 Rozporządzenia oraz § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego oraz obowiązującego obecnie PL B.144 i zachowały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów.

Proszę również o aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w analizie klinicznej.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

[Redacted content]

W analizach przyjęto podejście konserwatywne, które jest podyktowane specyfiką problemu zdrowotnego. Kluczowe kwestie jakie należy podnieść to:

a) analizy dotyczące oceny entrektynybu (ENT) przeprowadzono w oparciu o dane z jednoramiennych badań klinicznych. Ze względu na brak grupy kontrolnej przeprowadzenie porównania pośredniego nie jest możliwe, natomiast zestawienie danych dla ENT z danymi dla BSC wiązałoby się z wystąpieniem istotnych ograniczeń i byłoby obciążone znacznym ryzykiem błędu systematycznego. Tym samym, wyniki takiego zestawiania można byłoby uznać za niewiarygodne;

[REDACTED]

c) badania pierwotne dla terapii systemowych, jak wspomniano powyżej, są zależne od umiejscowienia guza. Większość chemioterapii stosowana jest w praktyce klinicznej od dawna, dlatego też populacje leczone BSC (komparator zbiorczy) nie mogły być analizowane pod kątem obecności fuzji genu NTRK. Rutynowa diagnostyka w kierunku fuzji tych genów wciąż nie jest standardową praktyką. [REDACTED]

[REDACTED]

d) w wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano opracowanie Krebs 2021, które umożliwiło porównanie efektów terapeutycznych BSC (komparator zbiorczy) i ENT. W analizie wykorzystano zebrane retrospektywnie dane z trwającego, otwartego, jednoramiennego badania STARTRK-2 prowadzonego w populacji chorych dorosłych z guzami litymi wykazującymi fuzję NTRK. Celem badania Krebs 2021 było porównanie skuteczności entrektynybu względem ostatniej stosowanej przez uczestników badania terapii systemowej. Porównanie przeprowadzono za pomocą porównania wewnątrzgrupowego (ang. intrapatient comparisons), stanowiącego alternatywę dla badań z tradycyjną grupą kontrolną, w tym badań RCT, które aktualnie nie są dostępne.

Zaimplementowanie takiego porównania ma kilka istotnych zalet. Przede wszystkim jego wyniki są bardziej wiarygodne niż zestawienie danych z różnych badań. Co więcej, wszyscy chorzy mieli potwierdzoną obecność fuzji NTRK. Dodatkowo, zastosowanie analizy wewnątrzgrupowej niweluje problem heterogeniczności metodyki i populacji, który mógłby wystąpić w przypadku zwykłego zestawienia danych;

[REDACTED]

[REDACTED]

g) kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, obejmują: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] obecnie nie ma standardowej definicji umożliwiającej identyfikację takich chorych, na co zwrócono uwagę w rekomendacji CADTH 2022. Z kolei w rekomendacji wydanej przez NICE wskazano, że brak zadowalających opcji leczenia oznacza, że po stosowanej terapii nie wystąpiły efekty kliniczne lub dostępne opcje terapeutyczne zostały wykorzystane. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] stanowiskiem CADTH. W dokumencie dotyczącym zasadności finansowania ENT, podkreślono, że nie jest możliwe przeprowadzenie sensownego porównania ze względu na rzadkość występowania fuzji NTRK (ok. 1%

wszystkich guzów litych), niewielką liczbę chorych uczestniczących w badaniach oraz heterogenną początkową charakterystykę demograficzną;

i) CADTH zwróciło uwagę, że w analizie wewnątrzgrupowej (opracowanie Krebs 2021, które wykorzystano do porównania ENT z komparatorem zbiorczym) przedstawiono wyniki dla wskaźnika GMI. Wskaźnik ten pozwala na bezpośrednie porównanie różnych metod leczenia u tego samego chorego w czasie. GMI ma wysokie znaczenie kliniczne dla chorych, ponieważ zazwyczaj postrzegają oni nowe leczenie jako skuteczne, gdy odczuwają korzyści przez dłuższy czas niż w przypadku poprzedniej linii leczenia. Jak podkreślono w dokumencie CADTH, wskaźnik GMI umożliwia zmniejszenie obaw odnośnie heterogeniczności populacji, w tym cech demograficznych innych niż typ nowotworu.

[REDACTED]

W odpowiedzi na prośbę Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy klinicznej.

[REDACTED]

II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą całości analiz (punkt 2 Pisma).

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).

¹ Udział w zaokrągleniu przekracza 1%

Krzysztof Adamcewicz
Prokurent



Maciej Maksymilian Latos
Prokurent

Wyjaśnienie: Proszę o uwzględnienie aktualnych wytycznych Rutkowski, Rutkowski, Potemski, Bujko, Socha, Sznurkowski, Kos-Kudła i Balwierz. Ponadto w ramach wytycznych klinicznych dla wskazania: niedrobnokomórkowy rak płuca włączono wytyczne nieodpowiadające populacji wnioskowanej tj.: wytyczne dostosowane do populacji azjatyckiej (ang. Pan-Asian adapted ESMO). Proszę o uwzględnienie wytycznych ESMO dla populacji europejskiej odpowiadającej populacji z wniosku.

Proszę również o uwzględnienie publikacji, w których przeprowadzono porównanie entrektyribu z larotrektyribem, m.in. Carlson 2022, Garcia-Foncillas 2022, Suh 2022 a także przeprowadzenie stosownego przeglądu w tym zakresie.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT, przesyłamy zaktualizowaną analizę HTA ■

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa
Polska

Tel. +48 22 345 1888
Fax +48 22 345 1874
www.roche.pl

[REDACTED]

III. W ramach analizy klinicznej (AKL)

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy klinicznej (AKL) (punkt 3 Pisma).

Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Ze względu na brak grupy kontrolnej we włączonych do analizy badaniach: STARTRK-1, STARTRK-2, ALKA-372-001, STARTRK-NG wnioskodawca dodatkowo przedstawił wyniki analizy wewnątrzgrupowej Krebs 2021. Nie przeprowadzono natomiast oddzielnego wyszukiwania systematycznego, w celu zidentyfikowania dodatkowych danych po stronie komparatora pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Biorąc powyższe pod uwagę należy uzupełnić przegląd systematyczny w omawianym zakresie. Ponadto nie przedstawiono oceny jakości badania Krebs 2021.

Należy też zauważyć, że uwzględniono tylko populację z badań dla entrektylibu, nie uwzględniono innych typów nowotworów, w przypadku których również może występować fuzja genu NTRK.

Jednocześnie wnioskodawca nie włączył do analizy klinicznej żadnego badania dotyczącego efektywności praktycznej entrektynybu we wnioskowanym wskazaniu. Warto wskazać, że dostępny jest m.in. przegląd systematyczny Iannantuono 2022, do którego włączono opisy pojedynczych lub serii przypadków pacjentów stosujących entrektynyb lub larotrektynyb we wnioskowanym wskazaniu i przedstawiono poszczególne wyniki dla stosowanych terapii. Wnioskodawca w ramach zdefiniowanych kryteriów PICO wskazał, że kryterium komparatora nie dot. badań wtórnych, nie odniesiono się do badań efektywności praktycznej. Przegląd systematyczny należy uzupełnić o dane dot. efektywności praktycznej entrektynybu, w tym opisy pojedynczych lub serii przypadków, w przypadku braku badań RWE.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą całości analiz (punkt 1 Pisma) w podpunktach c), d) oraz e) przedstawiono wyjaśnienie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Uwzględniając jednak prośbę Agencji, dane te zostały uzupełnione [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] należy zauważyć, że w opracowaniu analitycznym oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 019/2020 dla produktu leczniczego Rozlytrek*² również nie przedstawiono szczegółowych informacji dla wszystkich nowotworów (ICD10 C00-C80, C97), które potencjalnie mogą wykazywać fuzję NTRK. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rozlytrek (entrektynyb) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi z obecnością fuzji genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. Neurotrophic tyrosine receptor kinase), Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 019/2020, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_019.pdf (data dostępu: 15.06.2023)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy klinicznej (AKL) (punkt 4 Pisma).

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia charakterystyki grupy osób badanych (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Do uwzględnionego w analizie badania dot. populacji pediatrycznej STARTRK-NG włączano pacjentów z fuzją genów NTRK, ROS1 i ALK w wieku <18 lat. W ramach charakterystyki włączonych pacjentów nie przedstawiono informacji, ile osób było w wieku od 12 do 18 r.ż. z potwierdzoną fuzją NTRK – subpopulacja wnioskowana. Proszę o uzupełnienie powyższych informacji.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W związku z prośbą Agencji, charakterystykę [REDACTED] uzupełniono o brakujące dane dotyczące [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy klinicznej (AKL) (punkt 5 Pisma).

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono charakterystyki kwestionariuszy: EORTC-QLQ-C30, QLQ-LC13, QLQ-CR29, przy pomocy których oceniono jakość życia pacjentów w badaniu STARTRK-2.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W załączeniu do niniejszego pisma przedkładamy zaktualizowaną analizę kliniczną [REDACTED]
[REDACTED]

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy klinicznej (AKL) (punkt 6 Pisma).

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia wyników jakości życia (str. 88-90 AKL).

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W załączeniu do niniejszego pisma przedkładamy zaktualizowaną analizę kliniczną [REDACTED]
[REDACTED]

IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy ekonomicznej (AE) (punkt 7 Pisma).

AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W celu wyboru najbardziej odpowiedniego modelu dla przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu leczenia (TTOT) analizowano krzywe parametryczne ze zintegrowanej analizy badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2, do których następnie dopasowano funkcje parametryczne. W celu wyboru najlepszego modelu zastosowano kryterium informacyjne Akaike (AIC), nie oszacowano natomiast Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC). W ramach wyboru najbardziej odpowiednich modeli do krzywych należy oszacować zarówno wartości kryteriów AIC, jak i BIC.

Przyjęto, iż skuteczność dla dzieci jest spójna z wynikami dla dorosłych. Należy jednak zauważyć, że dla populacji pacjentów poniżej 18 r.ż. nie przedstawiono danych świadczących o przewadze entrektyribu nad przyjętym komparatorem, w związku z czym analiza użyteczności-kosztów w tej populacji jest nieuzasadniona.

Proszę również o przyjęcie po stronie BSC kosztów leczenia paliatywnego/kosztów larotrektyribu. Komparator zbiorczy może być uwzględniony w ramach analizy wrażliwości. Powyższe dotyczy także analizy wpływu na budżet.

Prawdopodobieństwo pozostania pacjenta w stanie OS, PFS i TTD dla ramienia komparatora zostało obliczone na podstawie danych dla terapii stosowanych przed entrektyribem. Nie uwzględniono danych dotyczących PFS i OS pochodzących z innych źródeł, nie przedstawiono i nie wyszukiwano badań w tym zakresie dla komparatorów. W związku z tym istnieje konieczność uwzględnienia w analizie wrażliwości założeń opartych na alternatywnych źródłach danych.

Należy także zauważyć, że przyjęty dożywni horyzont czasowy w analizie podstawowej (30 lat) wydaje się za długi, biorąc pod uwagę wiek wejścia pacjentów do modelu i oczekiwane przeżycie. W APD (str. 135) podkreślono, że rokowanie w przypadku chorych z NTRK-dodatnimi guzami litymi w zaawansowanym stadium, dla których nie są dostępne kolejne opcje terapeutyczne jest złe, podobnie jak wskaźniki dotyczące przeżywalności. Jednocześnie nie przedstawiono w analizach danych literaturowych dot. oczekiwanego przeżycia chorych spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, które uzasadniałyby przyjęty w analizach horyzont. W związku z powyższym zasadnym jest przyjęcie krótszego horyzontu czasowego w analizie podstawowej.

W ramach analizy podstawowej AE przyjęto, iż koszt podania leku dla entrektyribu/komparatora w postaci doustnej będzie wynosić 0,00 PLN. Należy zauważyć, iż koszt ten będzie prawdopodobnie rozliczany w ramach świadczenia. Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, które będzie udzielane najrzadziej raz na trzy miesiące lub częściej, jeśli wystąpi konieczność modyfikacji dawki leku. W związku z powyższym należy uwzględnić koszt powyższego świadczenia w oszacowaniach.

Należy także zauważyć, iż w związku z wejściem do refundacji programu B.144 koszty obejmujące wykonanie programu dla entrektyribu prawdopodobnie będą pokrywały się z kosztami określonymi dla istniejącego programu.

W AE uwzględniono zdarzenia niepożądane od 3. do 5. stopnia nasilenia, których częstość wystąpienia w badaniu STARTRK przekroczyła 5%. Należy zauważyć, że w analizie zbiorczej badań ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 wystąpiło także zapalenie płuc, w populacji pediatrycznej również zapalenie

płuc, gorączka, zwiększenie liczby neutrofilii, a dla daty odcięcia CCOD 2.08.2021 także inne zdarzenia niepożądane.

Proszę o przedstawienie uzasadnienia dla pominięcia powyższych zdarzeń lub uwzględnienie ich w oszacowaniach analizy ekonomicznej.

Dodatkowo w AE należy wyjaśnić jakie świadczenia wchodzi w skład leczenia wspomagającego (str. 38 AE).

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W załączeniu do niniejszego pisma przedkładamy zaktualizowaną analizę ekonomiczną, w której doliczono również wartości kryteriów BIC.

Przyjęcie założenia, iż skuteczność dla dzieci jest spójna z wynikami dla dorosłych jest ograniczeniem analizy. Należy zwrócić jednak uwagę, że chociaż doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania entrektyribu u dzieci i młodzieży jest ograniczone, istnieją wystarczające naukowe dowody przemawiające za stosowaniem entrektyribu u chorych z guzami z fuzją NTRK we wszystkich grupach wiekowych.

Podkreśla się, że objawy choroby u chorych pediatrycznych i dorosłych wydają się być podobne zarówno w odniesieniu do typowych zidentyfikowanych par fuzji genów NTRK, jak i do potencjału onkogennej fuzji NTRK wykazanego w określonych eksperymentalnych modelach nowotworów występujących u dzieci (np. glejak o wysokim stopniu złośliwości u dzieci)³. Co więcej, obecnie dostępne dane kliniczne wykazują aktywność kliniczną i porównywalny przebieg czasowy odpowiedzi guza (szybki początek <2 miesiące) zarówno u dzieci, jak i dorosłych chorych leczonych entrektyribem. Podobnie jak w przypadku entrektyribu, badanie kliniczne dla innego inhibitora pan-TRK, który ma ten sam mechanizm działania i celuje w te same fuzje genów

³ Wu G., Diaz A. K., Paugh B. S., i in. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma, Nat Genet 2014;46:444-50

obejmujące NTRK1/2/3 jak entrektytib, wskazuje na porównywalną skuteczność i spójne profile bezpieczeństwa u dzieci i dorosłych chorych⁴.

W Analizie klinicznej wykazano, iż odsetek uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie wśród dzieci z fuzją NTRK (dla populacji szerszej niż wskazana – do badania włączono bowiem również populację dzieci poniżej 12 roku życia) jest zbliżony do odsetka odpowiedzi na leczenie dla dorosłych. Są to jednak niewystarczające dane do modelowania w Analizie ekonomicznej przeżycia tych chorych i progresji choroby, w związku z tym przyjęto założenie o takiej samej skuteczności. Dodatkowo należy podkreślić, iż w opracowaniu analitycznym oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 019/2020 dla produktu leczniczego Rozlytrek[®] wskazano, iż symulacje farmakokinetyczne przeprowadzone dla młodzieży o powierzchni ciała od 1,1 do 1,5 m² wykazały, że ekspozycja mieści się w zakresie uzyskanym u dorosłych. Uznano, że aktywność entrektytibu u młodzieży została ustalona na podstawie ekstrapolacji danych uzyskanych od dorosłych pacjentów z guzami litymi z dodatnim wynikiem fuzji NTRK. W związku z powyższym przyjęcie założenia, iż skuteczność dla dzieci jest spójna z wynikami dla dorosłych jest uzasadnione.

Wyjaśnienia dotyczące przyjętego w *Analizie ekonomicznej* i *Analizie wpływu na budżet* komparatora przedstawiono w odpowiedzi na uwagę 1 Pisma (punkt 1 Pisma).

[REDACTED]

⁴ Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., i in. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378:731-9.

Laetsch T.W., DuBois S.G., Mascarenhas L., i in. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: a multicentre, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2018 May ; 19(5): 705–714.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

[REDACTED]

Wobec powyższego przyjęcie 30-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

W analizie podstawowej uwzględniono koszt podania leków w postaci doustnej równy 0,00 PLN. W związku z tym, iż uwzględniono koszty diagnostyki i monitorowania chorych, uznano, iż ewentualne koszty związane z podaniem i przepisaniem leków rozliczane będą w ramach tej kategorii kosztowej i rozważanie tych kosztów osobno mogłoby wpłynąć na dublowanie kosztów. Niemniej jednak konserwatywnie przetestowano wariant [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem od 3 do 5 stopnia nasilenia lub poważne, których częstość wystąpienia w badaniu STARTRK przekroczyła 5%. W oszacowaniach ograniczono się do zdarzeń, które miałyby jakikolwiek wpływ na wyniki analizy opłacalności.

Terapia wspomagająca może być stosowana na wszystkich etapach leczenia onkologicznego oraz w zależności od sytuacji klinicznej może polegać na: leczeniu zakażeń, niedożywienia (pozajelitowe lub dojelitowe), powikłań zakrzepowo zatorowych, bólu, krwiolecznictwie, leczeniu osłaniającym. Koszty leczenia wspomagającego są nieróżniące, żadna z interwencji nie powoduje wzrostu zużycia zasobów związanych z tym leczeniem.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy ekonomicznej (AE) (punkt 8 Pisma).

Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt. 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt. 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Ze względu na brak RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania urzędowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii względem komparatora zbiorczego, w którego skład wchodzi terapie aktywne, refundowane ze środków publicznych. Przy przyjęciu, że w skład technologii alternatywnych wchodzi uwzględnione przez wnioskodawcę terapie, niezbędne jest przeprowadzenie oszacowań urzędowej ceny zbytu netto wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, przy których koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi najtańszej refundowanej technologii alternatywnej o najkorzystniejszym współczynniku CER wchodzącej w skład komparatora zbiorczego.AE.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W załączeniu do niniejszego pisma przedkładamy zaktualizowaną analizę ekonomiczną, która zawiera kalkulację urzędowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii zgodną z Art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy ekonomicznej (AE) (punkt 9 Pisma).

Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości nie testowano wszystkich alternatywnych rozkładów OS, PFS i TTOT/TTD w ramieniu ENT/komparatora. Nie uwzględniono także wariantu z minimalnym kosztem leków w ramieniu komparatora zbiorczego (BSC) w cyklu tygodniowym.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości nie testowano wszystkich parametrów, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Proszę o uzupełnienie analizy wrażliwości w powyższym zakresie.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

[Redacted content]

V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy wpływu na budżet (BIA) (punkt 10 Pisma).

BIA zawiera budzące wątpliwości oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku oraz rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a i b oraz pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach populacji pacjentów uwzględniono jedynie wskazania, które występowały w badaniach klinicznych włączonych do AKL dla entrektynybu, pominięto natomiast pozostałe wskazania wymienione w APD (str. 45-48) dot. pacjentów z guzami litymi z obecnością fuzji genu NTRK w przebiegu nowotworów m.in.: wrodzony nerczak mezoblastyczny, który również kwalifikowałby się do wnioskowanego PL. Analizę należy uzupełnić w omawianym zakresie.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

[Redacted content]

5 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rozlytrek (entrektynyb) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi z obecnością fuzji genu neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. Neurotrophic tyrosine receptor kinase), Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 019/2020, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_019.pdf (data dostępu: 15.06.2023)

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy wpływu na budżet (BIA) (punkt 11 Pisma).

BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy przyjęto, że entrektytib przejmie 100% rynku, nie uwzględniono larotrektyribu, który jest finansowany od marca 2023 r., oraz BSC (leczenie paliatywne).

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Wyjaśnienia dotyczące przyjętego w Analizie ekonomicznej i Analizie wpływu na budżet komparatora przedstawiono w odpowiedzi na uwagę 1 Pisma (punkt 1 Pisma). [REDACTED]

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą analizy wpływu na budżet (BIA) (punkt 12 Pisma).

BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca reprezentuje stanowisko tumoragnostyczne, jednocześnie nie uwzględniając w analizie wszystkich rodzajów nowotworów, w których może wystąpić fuzja w genie NTRK, a jego rozważania odnoszą się do konkretnych typów histologicznych, których wybór podyktowany jest nie częstością ich występowania, a dostępnością danych. Powyższe podejście wymaga wyjaśnienia i szerszego zaadresowania w analizie wrażliwości.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

[REDACTED]

VI. Wskazanie źródeł danych:

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą całości analiz (punkt 13 Pisma).

Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach występują odwołania do źródła, którego nie można zweryfikować:

– dane refundacyjne NFZ: NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN – wykorzystane w oszacowaniach kosztów, brak informacji z jakiego okresu są to dane.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W załączeniu do niniejszego pisma przedkładamy zaktualizowaną analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet.

Dane refundacyjne NFZ

1. Dla leków z listy A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym uwzględniono dane refundacyjne z okresu od listopada 2021 roku do października 2022 roku
2. Dla leków z listy B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego, w związku z wykorzystaniem do oszacowania średniego kosztu za miligram danych ze Sprawozdań NFZ (aktualne za pierwsze półrocze 2022 roku) uwzględniono dane refundacyjne NFZ z analogicznego okresu jak dane ze Sprawozdań NFZ – styczeń – czerwiec 2022 roku.

Informacje o danych NFZ wykorzystanych w obliczeniach dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym załączonym do raportu HTA.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą aktualizacji analiz.

Krzysztof Adamcewicz
Prokurent



Maciej Maksymilian Latos
Prokurent

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych komunikatów DGL, obowiązujących w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych wytycznych NCCN (m.in. NCCN NDRP wersja 3.2023, NCCN gruczolakorak trzustki wersja 1.2023, NCCN nowotwór ślinianki wersja 2.2023).

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Analiz nie aktualizowano względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych komunikatów DGL, obowiązujących w momencie składania uzupełnień, w związku z tym, iż w analizach uwzględniono komparatory zgodne z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień składania wniosku.

Z poważaniem,

Załączniki: Zaktualizowane analizy HTA w wersji 1.2 wraz z publikacjami.

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa
Polska

Tel. +48 22 345 1888
Fax +48 22 345 1874
www.roche.pl