



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 85/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku
w sprawie oceny leku Rozlytrek (entrektynib) w ramach programu
lekowego „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu
receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Rozlytrek (entrectinibum) kapsułki twarde, 100 mg, 30 kaps., GTIN: 07613326024891,*
- *Rozlytrek (entrectinibum) kapsułki twarde, 200 mg, 90 kaps., GTIN: 07613326024624,*

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Zdaniem Rady zapisy Programu Lekowego należy uzupełnić o wskazanie maksymalnego dopuszczalnego odstępu w badaniach monitorujących skuteczność leczenia, który to odstęp nie powinien przekraczać 3 miesięcy.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- *Rozlytrek (entrektynib) kapsułki twarde, 100 mg, 30 kaps., GTIN: 07613326024891,*
- *Rozlytrek (entrektynib) kapsułki twarde, 200 mg, 90 kaps., GTIN: 07613326024624*

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Zgodnie z zapisami programu lek ma być stosowany u chorych z guzem litym z obecnością fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), u których wyczerpano inne opcje terapeutyczne.

Produkt leczniczy Rozlytrek (entrektytib) jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.6 u chorych na raka płuca z rearanżacją genu ROS1 w pierwszej i kolejnej linii leczenia.

Dodatkowo MZ poprosił o weryfikację czy substancje czynne wskazane w załączonym programie lekowym (entrektytib i larotrektytib) można stosować zamiennie (np. w przypadku nadwrażliwości na jedną z nich) lub sekwencyjnie oraz wskazanie czy program lekowy należy uzupełnić o wskazanie maksymalnego, dopuszczalnego odstępu w badaniach monitorujących skuteczność leczenia.

Dowody naukowe

Analizę kliniczną oparto o wyniki 4 jednoramiennych, otwartych badań klinicznych ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 i STARTRK-NG. Jako komparator uznano tzw. komparator globalny, rozumiany jako zbiór opcji terapeutycznych zastosowanych jako ostatnie przed rozpoczęciem terapii entrektytibem. Jako nadrzędne źródło wyników uznano nieopublikowane dane wnioskodawcy.

Wyniki badań w grupie dorosłych chorych zostały przedstawione w podziale na 3 subpopulacje, przedstawiono też wyniki dotyczące populacji pediatrycznej.

W grupie chorych dorosłych mediana OS dla populacji ogółem wyniosła 37,1 mies. Obiektywną odpowiedź na leczenie w populacji dorosłych chorych ogółem odnotowano u 61,3% pacjentów, odpowiedź wewnątrzczaszkowa u chorych z rozsiewem do mózgowia była podobna. W populacji pediatrycznej ogólną odpowiedź na leczenie odnotowano u 60,0% chorych. W populacji tej brak jest danych dot. przeżycia całkowitego czy przeżycia wolnego od progresji choroby.

Najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi po zastosowaniu entrektytibu w populacji dorosłych chorych było zapalenie płuc, natomiast w populacji pediatrycznej było zapalenie płuc i gorączka. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 6,8% pacjentów w populacji dorosłych, nie wystąpiły one w populacji pediatrycznej.

Zdaniem Rady należy podkreślić, że w analizach Wnioskodawcy nie uwzględniono jako komparatora larotrektytibu. Wnioskodawca wskazał jedynie ograniczenia związane z próbą przeprowadzenia takiego porównania. Analitycy Agencji odnaleźli, zarazem, badanie Garcia-Foncillas 2022, w którym porównano pośrednio skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TRK: larotrektytibu z entrektytibem. Analiza wykazała, że larotrektytib wiązał się z istotnie statystycznie dłuższą medianą przeżycia całkowitego vs entrektytib ($p < 0,05$) i nieistotnie statystycznie dłuższą medianą przeżycia wolnego od progresji choroby ($p = 0,07$). Odsetek obiektywnych odpowiedzi był podobny dla obu leków ($p = 0,63$). Natomiast odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą był wyższy w populacji stosującej larotrektytib ($p < 0,05$), jak również czas trwania

odpowiedzi był dłuższy u pacjentów stosujących larotrektytib ($p < 0,05$). Profil bezpieczeństwa stosowania obu leków był podobny.

Problem ekonomiczny

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza użyteczności-kosztów wykazała, że zastosowanie leku Rozlytrek w miejsce komparatora zbiorczego jest droższe i bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR, po uwzględnieniu RSS, nie przekroczył progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Analiza wnioskodawcy wykazała też, że w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Rozlytrek w ramach programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. Model ekonomiczny wnioskodawcy cechuje się jednak licznymi ograniczeniami. W szczególności nie uwzględniono jako komparatora larotrektytibu.

Lek refundowany jest w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Główne argumenty decyzji

Entrektytib wykazuje udokumentowaną skuteczność kliniczną, której miarą jest odsetek odpowiedzi wynoszący około 60%. Jednocześnie, korzyść w zakresie przeżyć całkowitych w porównaniu z komparatorem globalnym nie jest zadowalająco udokumentowana, a w przypadku porównania pośredniego z larotrektytibem przeżycia całkowite u chorych stosujących entrektytib były krótsze. Analizy te, ze względu na heterogenność populacji i niską jakość badań mają jednak ograniczoną wiarygodność. Stosowanie leku jest efektywne kosztowo w Polsce. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi entrektytib stanowić może opcję terapeutyczną u chorych z guzem litym z obecnością fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK), u których wyczerpano inne formy leczenia.

Uwagi Rady

- zdaniem większości ekspertów nie ma naukowych dowodów na możliwość wymiennego stosowania entrektytibu i larotrektytibu, natomiast wcześniejsze leczenie innymi lekami hamującymi te same kinazy może powodować powstawanie oporności na entrektytib,
- w odniesieniu do dopuszczalnego odstępu w badaniach monitorujących skuteczność leczenia opinie ekspertów są rozbieżne. Zdaniem Rady, badania obrazowe dla monitorowania skuteczności leczenia powinny być wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące.

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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.20.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rozlytrek (entrektytib) w ramach programu lekowego »Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)«”; data ukończenia 20 lipca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (Roche Polska Sp. z o. o. i Bayer Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane Roche Polska Sp. z o. o. i 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Roche Polska Sp. z o. o. i Bayer Sp. z o.o.)