

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Scemblix 40 mg filmtabletta 60x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri az **EÜ100 36/a** meglévő indikációs ponton.

Az indikációs pont szövegezése a következő: „*Philadelphia kromoszóma (bcr-abl átrendeződés) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemia (CML) kezelésére - a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján, az adott készítmény alkalmazási előírásának megfelelően.*”

A kérelmezett indikáció megnevezése: „*Az aszcininib korábban kettő vagy több tirozinkináz-gátlóval kezelt krónikus fázisú, Philadelphia kromoszóma-pozitív, T315I mutációval nem rendelkező krónikus myeloid leukémiában szenvedő felnőtt betegek számára javallott.*”

A készítmény hatóanyaga, az **L01EA06** ATC-kódú aszcininib hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

A Scemblix alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„*A Scemblix korábban kettő vagy több tirozinkináz-gátlóval kezelt krónikus fázisú, Philadelphia kromoszóma-pozitív, krónikus myeloid leukaemiában (Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukaemia in chronic phase, Ph+ CML-CP) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.*”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Ph+CML-CP, legalább két TKI kezelés után, T315I mutáció negatív kezdeti MCyR státus szt. rétegezve; (Alcsoportok: vonalosság, bcr-abl1-szint, rezisztencia/intolerancia, mutációs profil)	napi 2x40 mg aszcininib	napi 1x500 mg bozutinib	Elsődleges vp: MMR a 24. héten Másodlagos vp-k: MMR a 96. héten; CCyR a 24. és 96. héten, PFS, OS.

Rövidítések: MMR: major molekuláris válasz, MCyR: major citogenetikai válasz, CCyR: komplett citogenetikai válasz

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt (Ph+CML-CP) indikációban jelenleg elérhető terápiás alternatíva az allo-SCT, vagy a BCR-ABL1 fehérje ATP kötőhelyén ható tirozinkináz-gátlók (1. generációs imatinib, 2. generációs nilotinib, daszatinib és bozutinib, ill. a 3. generációs ponatinib) alkalmazása. T135I mutáció esetén csak a ponatinib hatásos. A kérelmezett aszcininib ebben a 3. terápiás vonalban alkalmazható új, az eddigiektől eltérő támadásponton ható TKI. Indikációja szerint két hatástalan TKI-kezelés/intolerancia után alkalmazható, T135I mutáció esetén nem hatásos. A TKI választást a mutációs státusz, a választott TKI mellékhatásprofilja, interakciói, a kísérőbetegségek, a compliance ill. az előző terápiákra adott válasz befolyásolja

Az ELN irányelv két hatástalan TKI-kezelés/intolerancia esetén a BCR-ABL mutáció-analízis elvégzését, az allo-SCT megfontolását, és alternatív TKI alkalmazását; a TKI kiválasztásánál a kísérőbetegségek figyelembevételét javasolja. Az NCCN irányelv ezek mellett az aszcininib alkalmazását is javasolja (az FDA és EMA alkalmazási előírása a T135I mutáció vonatkozásában eltérő.)

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az imatinib, nilotinib, daszatinib és a bozutinib támogatott az EÜ100 36/a (imatinib, nilotinib és daszatinib) és 36/b (nilotinib, daszatinib és bozutinib) ponton, a finanszírozási protokollban szabályozott feltételekkel. A bozutinib a finanszírozási protokoll alapján második vonalban adható, a ponatinib nem támogatott.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a költséghasznossági elemzésében a bozutinibet választotta komparátor terápiának.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével részben megfelelő, nem teljeskörű. A nemzetközi ajánlások, klinikai gyakorlat és a hazai gyógyszerforgalmi adatok alapján a daszatinib és nilotinib is komparátor lehet.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

Az ASCEMBL vizsgálat folyamatban lévő randomizált, aktív kontrollos, nyílt, multicentrikus fázis 3-as vizsgálat.

A vizsgálatban 233, előzetesen legalább két TKI-val kezelt Ph+CML-CP beteg vett részt. A betegeket 2:1 arányban aszcininib ill. bozutinib kezelési karra randomizálták a kezdeti major citogenetikai válasz (MCyR) alapján rétegezték. Az aszcininib napi adagja 2x40 mg, a bozutinibé 1x500 mg volt.

Az elsődleges végpont a **24. hétre elért major molekuláris válasz (MMR)** volt, ezt az aszciminib kezelt betegek **25,5%-a**, a bozutinib-kezeltek **13,2%-a** érte el, a MCyR-ra korrigált különbség 12,2% (2,19, 22,3; P=0,029) volt. Az aszciminib karon magasabb volt a mély molekuláris választ elérők aránya.

A **96. hétre elért MMR** az aszciminib kezelteknél **37,6%** (95% CI 29,99, 45,65), a bozutinib-kezelteknél **15,8%** (95% CI 8,43, 25,96) volt, a kiindulási MCyR-ra korrigált különbség 21,7%, (95% CI: 10,5, 33,0; P=0,029).

A **CCyR arány** az aszciminib karon a 24. héten 40,8%, a 96. héten 24,2%; a bozutinib karon pedig rendre 36,8% ill. 8,0% volt. A terápia kudarcáig (**TTF**) eltelt idő az aszciminib karon 24, a kontroll karon 6 hónap volt.

A 2 éves becsült PFS arány az aszciminib karon 94,4% (88,6-97,3%), a bozutinib karon 91,1% (79,5-96,3%); a becsült OS arány az aszciminib karon 97,3% (92,9-99,0%), a bozutinib karon 98,6% (90,2%-99,8%).

A grade ≥ 3 AE-k és kezelés elhagyásához vezető mellékhatások ritkábban fordultak elő az aszciminib-kezelteknél.

4.2. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló, aszciminib és bozutinib hatásosságát összehasonlító vizsgálatban a 24. és 96. heti értékeléseknél az MMR és CCyR végpontokban többletelőny igazolódott, és a mellékhatásprofil kedvezőbb volt. A PFS, OS adatok éretlenek.

A 3. vonalban adott többi 2GTKI (nilotinib, dasatinib) és az aszciminib relatív hatásosságát a Kérelmező nem mutatta be.

Az egy relapszus/haláleset elkerüléséhez minimálisan kezelni szükséges betegszám/ kezelési idő kiszámítása a PFS és OS adatok éretlensége miatt a jelenlegi klinikai adatok alapján nem releváns.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az ASCEMBL pivotális vizsgálat eredményeit használták fel az egészség-gazdaságtani elemzésben.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az aszciminib terápia alapesetben bozutinib terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hónapos ciklusokban 40 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, ASCEMBL vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a kérelmezett indikáció alcsoportjára vonatkoztatva.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az ASCEMBL, az aszciminibet a bozutinibbel összevető pivotális vizsgálatból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés aszciminib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (3,76 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a bozutinib komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 40 éves időtávon. Ennek megfelelően az aszciminib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP ritka betegség esetén meghatározott küszöbértéke.

Az aszciminib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a CML - krónikus fázisában az aszciminib terápiás kezelés állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a gyógyszer akvizíciós költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes prevalens betegszám az aszciminib terápia esetében rendre XXX% - XXX% - XXX% - XXX%-os várható piaci részesedés mellett az 1., 2., 3., és 4. év végére 70 – 100 – 130 és 150 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az aszciminib listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti (1 hónap) XXX Ft. Az ASCEMBL vizsgálatban felvett relatív dózisintenzitással (RDI) súlyozva az adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható teljes költsége (RDI-vel súlyozva) az első évben XXX Ft, a komparátor bozutinib hatóanyag gyógyszeres teljes kezelési költsége évente XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az aszciminib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX - XXX Ft és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben, amely tisztán gyógyszerköltség. A komparátor gyógyszerkészítmények költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX - XXX - XXX - XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A hatásosságra vonatkozó bizonyítékok a PFS és OS végpont éretlensége miatt bizonytalanságot hordoznak. A MMR elfogadott és általánosan használt köztes végpont, de a 24 és 96 hetes MMR nem fordítható le közvetlenül túlélési előnyre. Az életminőség a kezelés folyamán megtartott volt, de a vizsgálat nyílt elrendezéséből adódó torzítási kockázat miatt ez

korlátozottan értékelhető. A többi komparátorhoz viszonyított relatív hatásosságról kevés bizonyíték áll rendelkezésre. Hosszabb távú hatásossági és biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, az aszciminib kar *kezelésen töltött idő* (TD), valamint az ez alapján a *kezelés abbahagyásáig eltelt idő* (TTD) értékből származtatott eredmények a benyújtott klinikai összegző riport (CSR) alapján nem visszakövethetők. Az ASCEMBL vizsgálat minden vizsgálati karját al csoporttól függetlenül modellező medián kezelési idők alapján nem azonosítható a T315I mutáció nélküli betegcsoport medián kezelésének hossza. A bemutatott eredmények jelentős bizonytalansággal terheltek, mivel a legtöbb továbbiakban kalkulált hatásossági paraméter ebből az értékből (TD) származik.

Jelentős limitáció az átlagos túlélési adatok konzervatívan becsült időtávja. Az ASCEMBL vizsgálat éretlen adatai miatt az átlagos OS adatokra vonatkozóan pontos eredmények nem érhetők el.

Az egészség-gazdaságtani beadvány leírása nem teszi lehetővé az MMR, valamint a CCyR adatokból származtatott adatok validálását, valamint a terápiás válasz hatásának nyomon követését, a bemutatott átlagos OS-re vonatkozóan. A limitáció egy nem számszerűsíthető bizonytalansági faktor, hiszen a hatásossági adatokat, így az egészségnyereséget érinti.

A modellben alkalmazott időtáv szintén bizonytalanság forrása lehet hazai körülmények között, figyelembe véve, hogy az ASCEMBL vizsgálatban a betegek átlagéletkora 51,0 év volt. Az elemzés időtávja mind az egészségnyereség, mind a költségeket érintő limitáció lehet.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE az engedélyezett indikációban, feltételekkel (T315I mutációval rendelkező betegek kizárása és „commercial agreement”) támogatja az aszciminib befogadását.

Az SMC feltételekkel támogatja az aszciminib befogadását (T315I mutációval rendelkező betegek kizárása és „Patient Access Scheme”).

A CADTH feltételekkel támogatja az aszciminib befogadását (T315I és V299L mutációval rendelkező betegek kizárása és árcsökkentés, hogy költséghatékony legyen).

9. Konklúzió

Az aszciminib a klinikai bizonyítékok alapján Ph+ CML-CP-ben többletelőnyt nyújt a bozutinibhez képest, a 24 és 96 hetes major molekuláris válaszarány alapján. Az aszciminib kezeltéknél az MMR arány 12,2%-kal, ill. 21,7%-kal nagyobb volt, mint a bozutinib kezeltéknél. A túlélési adatok még éretlenek. A többletelőnyt közepes evidenciaszintű vizsgálat eredményei támasztják alá.

A kérelmezett gyógyszer unmet medical need kielégítését célozza. A CML krónikus fázisában a kezelés harmadik vonalában a második generációs tirozinkináz-gátlókra rezisztens vagy

intoleráns betegek számára nincs megfelelő kezelési alternatíva. Ezen betegek számára az aszciminib többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A benyújtott elemzés alapján a bozutinib komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az aszciminib alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a bozutinib komparátorral szemben.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott a túlélési adatok éretlensége, és a hazai ellátást és terápiás gyakorlatot leképező limitáltan elérhető adatok miatt, melyek a 3. vonalban kezelt CML-CP T315I mutáció negatív betegkör azonosításával, a kielégítetlen szükséglettel, az alkalmazott terápiák arányával, valamint a 3. vonalban adott terápiás paletta meghatározásával kapcsolatosak. A kérelem támogatása esetén többlet-támogatáskiáramlás várható.