

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Rozlytrek 200 mg kemény kapszula, 90x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul. A kérelem készítmény tételes elszámolású hatóanyagként történő támogatását kéri a következő új létesítésre javasolt indikációs ponton:

A Rozlytrek, monoterápiában alkalmazva, neurotrop tirozin-receptor-kináz- (NTRK-) génfüziót mutató szolid tumoros felnőttek és 12 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott olyan betegeknél,

- *akiknél a betegség lokálisan előrehaladott, metasztatikus vagy akiknél a műtéti reszekció valószínűleg súlyos morbiditást okozna, és*
- *akik nem kaptak korábban NTRK-gátlót, és*
- *akiknél nem állnak rendelkezésre kielégítő kezelési lehetőségek*

A készítmény hatóanyaga, az L01XE56 ATC-kódú entrektinib hatóanyag jelenleg nem támogatott.

A Rozlytrek 200 mg kemény kapszula, 90x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

A Rozlytrek, monoterápiában alkalmazva, neurotrop tirozin-receptor-kináz- (NTRK-) génfüziót mutató szolid tumoros felnőttek és 12 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott olyan betegeknél,

- *akiknél a betegség lokálisan előrehaladott, metasztatikus vagy akiknél a műtéti reszekció valószínűleg súlyos morbiditást okozna, és*
- *akik nem kaptak korábban NTRK-gátlót, és*
- *akiknél nem állnak rendelkezésre kielégítő kezelési lehetőségek (lásd 4.4 és 5.1 pont).*

A Rozlytrek, monoterápiában alkalmazva, ROS1-pozitív, előrehaladott, nem kissejtes tüdőrákban (non-small cell lung cancer, NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiket korábban nem kezeltek ROS1-gátlókkal.

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
neurotrop tirozin-receptor-kináz- (NTRK-) génfüziót mutató szolid tumoros felnőttek és 12 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők	entrektinib monoterápia	a kérelmező lehetséges komparátorként az egyes tumortípusok esetén alkalmazható standard of care kezelések összességét jelölte meg.	ORR, elemzés PFS

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelemben megjelölt indikációkban elérhető terápiás alternatívák:

- nem kissejtes tüdőrák: docetaxel, pemetrexed, bevacizumab+paclitaxel+karboplatin, pembrolizumab, docetaxel+nintedanib, nivolumab (NCCN: atezolizumab+platinabázisú kemoterápia; nivolumab+ipilimumab)
- szarkóma: szunitinib, regorafenib, doxorubicin+ifoszfamid+MESNA (NCCN: gemcitabine+dacarbazine; pazopanib, amennyiben a beteg nem alkalmas kemoterápiára)
- nyálmirigy carcinoma: ciszplatin+5FU (NCCN: preferált kezelés nem áll rendelkezésre, egyedi mérlegelést igényel)
- emlőrák gemcitabin+paclitaxel; lapatinib+capecitabine; capecitabine+docetaxel, fulvesztrant+palbociklib; abemaciclib+fulvestrant, ribociklib+letrosol, everolimusz +exemestan (NCCN: HER2 + trastuzumab, pertuzumab; HR+ kemoterápia+ tamoxifen vagy AI)
- pajzsmirigy daganat: szorafenib (NCCN: lenvatinib; pembrolizumab)
- colorectalis carcinoma: panitumumab+FOLFIRI, bevacizumab+FOLFOX-4, cetuximab+FOLFIRI, regorafenib, trifluridine/tipiracil (NCCN: nivolumab, pembrolizumab, nivolumab+ipilimumab)
- neuroendokrin carcinoma: szunitinib, everolimusz, lanreotid, oktreotid (NCCN: everolimusz, PRRT, citotoxikus kemoterápia)
- hasnyálmirigyrák: gemcitabin+ciszplatin/5FU/nabpaclitaxel (NCCN: FOLFIRINOX, pembrolizumab)
- petefészekrák: platinabázisú kemoterápia; docetaxel, paclitaxel, gemcitabin (NCCN: trametinib, pembrolizumab, fulvesztrant)
- endometriális carcinoma: carboplatin+paclitaxel, platinabázisú kemoterápiák (NCCN: lenvatinib+pembrolizumab; pembrolizumab; nivolumab)
- epeúti daganat: gemcitabin+platinabázisú kemoterápia (NCCN: pembrolizumab)

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

- nem kissejtes tüdőrák: docetaxel, pemetrexed, bevacizumab+paclitaxel+karboplatin, pembrolizumab, docetaxel+nintedanib, nivolumab
- szarkóma: szunitinib, regorafenib, doxorubicin+ifoszfamid+MESNA
- nyálmirigy carcinoma: ciszplatin+5FU

- emlőrák gemcitabin+paklitaxel; lapatinib+capecitabine; capecitabine+docetaxel, fulvesztrant+palbociklib; abemaciclib+fulvestrant, ribociklib+letrosol, everolimusz +exemestan
- pajzsmirigy daganat: szorafenib
- colorectalis carcinoma: panitumumab+FOLFIRI, bevacizumab+FOLFOX-4, cetuximab+FOLFIRI, regorafenib, trifluridine/tipiracil
- neuroendokrin carcinoma: szunitinib, everolimusz, lanreotid, oktreotid
- hasnyálmirigyrák: gemcitabin+ciszplatin/5FU/nabpaklitaxel
- petefészekrák: platinabázisú kemoterápia; docetaxel, paklitaxel, gemcitabin
- endometriális carcinoma: carboplatin+paklitaxel, platinabázisú kemoterápiák
- epeúti daganat: gemcitabin+platinabázisú kemoterápia

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a lehetséges komparátorként az egyes tumortípusok esetén alkalmazható standard of care kezelések összességét jelölte meg. A Kérelmező által megjelölt kezelések között nem szerepeltek a petefészekrák, az endometriális carcinoma és az epeúti daganatok esetén alkalmazható elérhető terápiák.

A Kérelmező komparátorválasztása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

Az entrektinib egy erős tropomiozin receptor kináz (TRK) A, B, és C inhibitor, mely erős daganatellenes hatást mutat a NTRK1/2/3 gén fúzió pozitív szolid tumoros betegek kezelése során. A terápia nem kuratív, azonban a betegség tüneteit csökkenti, a beteg állapotát tekintve progressziót lassító hatással rendelkezik.

A terápia hatásosságát három multicentrikus, egykarú, nyílt elrendezésű vizsgálat bizonyítja, mely két fázis I-es (ALKA-372-001, STARTRK-1) és egy fázis II-es (STARTRK-2) vizsgálatot jelent. A terápia biztonságosságát az előbb említett vizsgálatok eredményei, valamint a STARTRK-NG vizsgálatból származtatott eredmények szolgáltatták. A fázis I-es vizsgálatok többek között dóziskereső célt is szolgáltak, melynek eredményeképpen meghatározták a javasolt napi fázis II-es dózist, 600 mg entrektinibet. A hatásossági analízis betegpopulációját a három vizsgálatból együttesen származtatták, mely populáció a legfrissebb adatzáraskor (data cut off: 2018. 10. 31.) 74 tagot számlált. A hatásosság elsődleges végpontjai az ORR és a DoR voltak. A populációból 47 beteg (63,5%, 95% CI: 51,5% - 74,4%) esetében lépett fel értékelhető ORR, melyből 5 CR (6,8%) és 42 PR (56,8%) volt tapasztalható. A medián DoR 12,9 hónapnak (95% CI: 9,3 – NE) mutatkozott. Többek

között másodlagos végpontként a PFS, mely mediánja 11,2 hónap (95% CI: 8,0 – 15,7) volt, és az OS volt, mely medián értéke 23,9 hónapnak (95% CI: 16,0 – NE) adódott.

A biztonságosság megállapításához két betegpopulációt használtak fel, melybe beletartoztak az NTRK gén fúzió pozitív (összesen 68 fő), illetve az NTRK negatív betegek (összesen a kettő együtt 355 fő). A leggyakrabban előforduló nemkívánatos hatás a fáradtság, székrekedés, dysgeusia, oedema, szédülés, hasmenés, hányinger, dysaesthesia, dyspnoe, anaemia, testtömeg-növekedés, emelkedett vér kreatinin szint, fájdalom, kognitív zavarok, hányás, köhögés és láz volt. A leggyakoribb súlyos nemkívánatos hatás a tüdőinfekció (5,2%), dyspnoe (4,6%), kognitív károsodás (3,8%) és pleuralis effúzió (2,4%) voltak. Nemkívánatos hatás miatt a kezelést véglegesen a betegek 4,4%-ánál állították le. Az entrektinibet jól tolerálhatónak és jól kezelhető biztonságossági profillal minősítették.

4.2. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok mindegyike egykarú vizsgálat volt, amely a relatív hatásosság megítélésére nem megfelelő. A Kérelmező az egyes daganattípusok esetén alkalmazható SoC kezelések hatásosságát szakirodalmi forrásból származtatta. Az entrektinib terápia és a SoC hatásosságának naiv összevetését mutatta be a Kérelmező.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ESMO szakmai irányelveiben az entrektinib hatóanyaggal kapcsolatos ajánlások még nem szerepelnek. Az NCCN az egyes tumortípusokhoz tartozó irányelvi ajánlásaiban az NTRK génfúzió pozitív megbetegedések esetében az entrektinib (és a larotrektinib) hatóanyag alkalmazását 2A ajánlással javasolja.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költséghasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az entrektinib terápiát a standard kezeléssel (SoC) hasonlítja össze a Kérelmező. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 30 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést alapesetben a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, az ALKA-372-001, a STARTRK-1 és a STARTRK-2 klinikai vizsgálatok poolozott betegcsoportjában végezték el. Kiegészítő elemzés keretében a Kérelmező a legalább 12 éves gyermekek és serdülők alcsoportjában bemutatja az entrektinib éves terápiás költségét.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben az entrektinib hatásossági adatai az egykarú fázis I-II vizsgálatokból (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2), a komparátor terápiák hatásossági adatai szekunder forrásokból származnak. A hasznossági adatok a STARTRK-2, az engedélyezés alapjául is

szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, a gyógyszeres kezelések, a tesztelés és a szupportív ellátás költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az entrektinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,92 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a standard terápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Az entrektinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. Az entrektinib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása a progressziómentes állapotban eltöltött idő, valamint a teljes túlélésben várható javulás. A várható többletköltségek forrása döntően a gyógyszeres kezelés költsége.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére a Nemzeti Rákregiszter, egyéb irodalomban megjelent, illetve piacutatás eredményeként becsült adatokat és szakértői véleményeket alapul véve epidemiológiai megközelítést alkalmazott, mely alapján az entrektinibbel kezelt betegszám a befogadást követő 3 évben 60%-os piaci részesedést feltételezve 25, 31, 37 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Rozlytrek 200 mg kemény kapszula, 90x kérelmezett termelői ára XXX Ft, a listaáron számított bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, A fenntartó kezelés heti terápiás költsége XXX Ft a felnőttek és azon legalább 12 éves betegek esetén, akik testfelszíne $\geq 1,51 \text{ m}^2$. Az 1,11-1,50 m^2 testfelszínű, legalább 12 éves gyermekek és serdülők esetén a heti terápiás költség XXX Ft.

2. táblázat: Az entrektinib gyógyszerkészítmény költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Heti terápiás költség
Rozlytrek 200 mg kemény kapszula, 90x*	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Rozlytrek 200 mg kemény kapszula, 90x**	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
SoC (az egyes daganattípusok súlyozott heti átlagköltsége)				XXX Ft

* Felnőttek, valamint legalább 12 éves gyermekek és serdülők, akik testfelszíne $\geq 1,51 \text{ m}^2$

** Legalább 12 éves gyermekek és serdülők, akik testfelszíne 1,11-1,50 m^2

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A Kérelmező a költségvetési hatás elemzésben az entrektinib komparátorának a standard ellátást (SoC) tekintette, melynek terápiás költségét az egyes daganattípusok terápiás költségének és a betegek daganattípusok közötti megoszlási arányának súlyozott átlagaként számította ki. Ez alapján az SoC kezelés heti átlagos költsége XXX Ft-nak adódott.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által becsült, listaáron számított bruttó költségvetési hatás az entrektinib befogadása esetén XXX, XXX, XXX millió Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben a klinikai vizsgálatokban megfigyelt adatokat figyelembe véve (ToT-görbe alapján és RDI=84,6%), míg a nettó költségvetési hatás összesen XXX milliárd Ft.

A Kérelmező szenárióelemzés keretében megvizsgálta az entrektinib nettó költségvetési hatását az RDI figyelmen kívül hagyása esetén, mely XXX milliárd Ft-nak adódott, illetve a terápia időtartamát PFS alapján becsülve a nettó kasszahatás XXX milliárd Ft.

A Kérelmező megjegyezte, hogy a gyermekek és serdülők esetén a terápiás költség a BSA értékétől függően alacsonyabb is lehet, mint a felnőttek terápiás költsége. Tekintettel arra, hogy a kasszahatás számítása során nem tett különbséget a gyermek és felnőtt betegek között, a számított költségvetési hatás valószínűleg felülbecsüli a valós eredményeket.

7. A benyújtott elemzés limitációi

Orvosszakmai és egészség-gazdaságtani limitációk:

A készítmény feltételes forgalomba-hozatali engedéllyel rendelkezik.

Különböző tumortípusokban szenvedő betegek hatásossági eredményei kerültek értékelésre, egyes tumortípusok esetében limitált betegszámmal. A szintén NTRK-gátló larotrektinib hatóanyag törzskönyvezéséhez felhasznált klinikai vizsgálatban melanómában, máj tumorban és nephromában szenvedő beteg is részt vett.

A Kérelmező által megjelölt komparátor kezelések között nem szerepeltek a petefészekrák, az endometriális carcinoma és az epeúti daganatok esetén alkalmazható elérhető terápiák.

Az entrektinib hatásosságára vonatkozó adatok egykarú, kis betegszámú vizsgálatokból származnak, az elemzésben a kezelések hatásosságának naiv összevetése történt (heterogén betegpopuláció), formális statisztikai összehasonlító elemzés nem készült.

Jelentős limitáció továbbá, hogy a komparátor kar következményeinek becslése nem konvencionális módon történt, a választott modell típusnak nem megfelelő. Ebből következik továbbá, hogy az entrektinib és az SoC kar várható egészségnyereségének és költségeinek számítása eltérő módszerrel történt, ezáltal a végső inkrementális költséghatékonysági ráta megbízhatósága is limitációkkal terhelt.

Az entrektinib-kezelés által elérhető többlet-egészségnyereség tényleges mértéke nehezen megítélhető, tekintettel arra, hogy a progressziómentes és a progresszió utáni állapot hasznossága különböző forrásokból származik, a klinikai vizsgálatok betegpopulációi (életkor, terápia vonalbelisége) eltérnek egymástól, mely a betegek életminőségét is befolyásolhatja.

További limitáció, hogy az entrektinib klinikai vizsgálataiban megfigyelt medián követési 12,9 hónap, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 30 év. A rendelkezésre

álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan.

Az egészség-gazdaságtani elemzés nem veszi figyelembe a kezelések okozta mellékhatásokat.

Az elemzés további limitációja, hogy a számítások a felnőtt betegcsoportra vonatkoznak, a kérelmezett indikációnak megfelelő legalább 12 éves gyermekek és serdülők alcsoportjára nem készült költséghatékonysági elemzés, csak az entrektinib kezelés terápiás költségeinek ismertetése. Ennek következtében ezen betegcsoport esetén az entrektinib terápia költséghatékonysága nem megítélhető.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE javasolja az entrektinib támogatását a kérelmezett indikációban. Az SMC értékelése folyamatban van, 2021. márciusára várható annak publikálása. Kanadában pedig visszavonták az entrektinib kérelmét. Az IQWiG nem tudott terápiás előnyt megállapítani a standard terápiával és a reszekciós műtéttel szemben.

A HAS, az NCPE és az ICER-REVIEW nem értékelte a készítményt a kérelmezett indikációban.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia többlet-előnye nem bizonyított az egyes daganatípusok esetén alkalmazott SoC kezelésekkel szemben.

A Kérelmező az entrektinib kezelés költséghatékonyságát a standard terápiával szemben vizsgálta, az elemzés alapján az entrektinib nem tekinthető költséghatékonynak a felnőtt betegcsoportban a standard terápiával összehasonlítva. A Kérelmező elemzése alapján az entrektinib befogadása esetén költségvetési kiáramlás várható.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- a többlet-előny nem bizonyított
- nagy betegszámon végzett aktív kontrollált klinikai vizsgálatból származó eredmények nem állnak rendelkezésre
- nem készült költséghatékonysági elemzés a legalább 12 éves gyermek betegcsoportjára, ezáltal e betegcsoport esetén a terápia költséghatékonysága nem megítélhető,
- direkt összehasonlító vizsgálatok hiánya, valamint az indirekt elemzésbe bevonható vizsgálatok közötti eltérések miatt,
- egyes komparátor készítmények forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai és a NEAK között támogatásvolumen-szerződések vannak érvényben, melyek a komparátorok esetén befolyásolhatják a finanszírozó által ténylegesen térített költségek mértékét.