

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

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

„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 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
ROS1-pozitív, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiket korábban nem kezeltek ROS1-gátlókkal	entrektinib monoterápia	- krizotinib	ORR

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Nemzetközi ajánlások alapján a ROS1 pozitív betegek számára elsővonalban preferált terápiák az entrectinib és a krizotinib, egyéb ajánlott terápia a ceritinib. Az entrectinib és a krizotinib Európában rendelkezik engedéllyel ebben az indikációs körben, míg a ceritinib jelenleg off-label terápiaként alkalmazható, ugyanakkor szakirodalmi adatok alapján szintén rendelkezi ROS1-gátló aktivitással.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Magyarországon mind az entrectinib, mind pedig a krizotinib elérhető, ugyanakkor jelenleg társadalombiztosítási támogatásban nem részesülnek a releváns indikációban. A ROS1 pozitivitás jelenleg nem szerepel szempontként a lokálisan kiterjedt inoperábilis és áttétes nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendjében, illetve sem tételes, sem pedig emelt/kiemelt támogatási kategóriája nem létezik ennek a betegkörnek.

A ROS1 pozitív NSCLC-s betegek jelenleg feltételezhetően egyedi támogatás keretében részesülnek krizotinib terápiában.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező elemzésében a krizotinib terápiát jelölte meg komparátorként.

A komparátorválasztás megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

Az entrectinib hatásosságát és biztonságosságát ROS1-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegek körében három fázis I, illetve fázis II klinikai vizsgálat (STARTRK-1, STARTRK-2 és ALKA-372-001) összevont elemzésében értékelték. Az elemzésbe azokat a betegeket vonták be, akik naponta per os legalább 600 mg entrectinibet kaptak és az utánkövetésük legalább 12 hónap volt. Az összes résztvevő ECOG státusza 0-2 volt, korábbi tumorelles kezelés megengedett volt, kivéve a ROS1 gátlókat. Elsődleges hatásossági végpontok az ORR és a DoR voltak. A biztonságosság elemzésébe minden olyan beteget bevontak a három vizsgálatból, akik ROS1 pozitívak voltak és legalább 1 dózis entrectinib terápiában részesültek.

Az eddig publikált eredmények a 2018. május 31-i adatzárásból származnak, ugyanakkor a készítmény EMA dokumentációja ennél frissebb adatokat is tartalmaz, ebből kifolyólag a vizsgalati eredmények ismertetését ebből a forrásból végezzük el.

A hatásosságot 161, ROS1-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegnél értékelték, az utánkövetés teljes medián időtartama az első dózis beadásától számítva 15,8 hónap volt. Az ORR 67,1%-nak (95% CI, 59,25-74,27) adódott, melyből a komplett válaszok aránya 8,7%, a parciális válaszok aránya pedig 58,4% volt. A tartós válaszadók aránya a 6, 9 és 12 hónapokban rendre 83% (95% CI, 76-90), 75% (95% CI, 67-84) és 63% (95% CI, 53-73) volt. A PFS és OS aránya 12 hónapnál rendre 55%-nak (95% CI, 47-64) és 81%-nak (95% CI, 74-87) adódott.

A 24 mérhető központi idegrendszeri metasztázissal rendelkező beteg közül 19-nél jelentettek RECIST v1.1 szerint értékelt intracranialis választ (3 teljes, 16 részleges), akik körében az ORR 79,2% (95%-os CI, 57,8 - 92,9) volt. A Kaplan-Meier becsléssel meghatározott válaszadók aránya 6, 9 és 12 hónapnál rendre 76% (95%-os CI, 56 - 97), 62% (95%-os CI, 38 - 86) és 55%-nak (95%-os CI, 29 - 80) adódott.

A biztonságosság értékelése során 134 betegből 79-nél (59%) jelentettek 1. vagy 2. fokozatú, 46 főnél (34%) pedig 3. vagy 4. fokozatú nemkívánatos eseményt, melyek közül a leggyakoribb a súlygyarapodás (8%) és a neutropaenia (4%) voltak. Súlyos kezeléssel összefüggő nemkívánatos esemény 15 (11%) főnél jelent meg, leggyakoribbak az idegrendszeri (3%) és kardiovaszkularis (2%) rendellenességek voltak. Kezeléssel összefüggő halálestet nem történt.

4.2. Relatív hatásosság

Az entrectinib és krizotinib relatív hatásosságára vonatkozóan a Kérelmező egy párosított korrigált indirekt összevetést (matched adjusted indirect comparison – MAIC) mutatott be. A krizotinib esetében a bemeneti adatok a fázis I-es, biztonságosságot, farmakokinetikát és farmakodinámiát értékelő PROFILE 1001 klinikai vizsgálatból származnak. Az entrectinib esetében betegszintű adatokat használtak, míg a krizotinib esetében pseudo beteg adatokat hoztak létre a publikált Kaplan-Meier görbék felhasználásával. Az entrectinibbel kezelt betegkör súlyozták a CNS metasztázis arányát tekintve, így 3 eltérő szcenariót különítettek el. Az elemzésben vizsgált végpontok az OS és PFS voltak. Az OS eredmények alapján az entrectinib csökkenti a halálozás kockázatát, de az eredmény nem lett szignifikáns egyik szcenárió esetében sem (HR: 0,75, 95% CI 0,46-1,11; HR: 0,80, 95 CI 0,49-1,17; HR: 0,87, 95% CI 0,54-1,27). Az entrectinib esetében magasabb kockázatot találtak a progresszióra nézve krizotinibbel szemben, az eredmény itt sem adódott szignifikánsnak (HR 1,23, 95% CI 0,89-1,60; HR: 1,26, 95% CI 0,92-1,64; HR: 1,29, 95% CI 0,94-1,69).

Flatiron Real World Data: folyt.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az NCCN 2A kategóriájú ajánlást tesz az entrectinib és a krizotinib elsővonalban történő alkalmazására vonatkozóan.

Az ESMO III/A erősségű ajánlással javasolja a krizotinibet ROS1 pozitív betegek elsővonalas kezelésére, illetve megfontolandónak tartják a ceritinib alkalmazását, de kiemelik, hogy utóbbi nem rendelkezik EMA engedéllyel. Az entrectinibet említik, mint EMA engedélyezett terápiát, III/B ajánlást tesznek az alkalmazására vonatkozóan.

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. A Kérelmező az entrectinibet a crizotinib komparátorral hasonlítja össze, előrehaladott vagy metasztatikus, nem kisesejtű tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő, korábban ROS1 gátlóval nem kezelt ROS1 pozitív felnőtt betegek kezelésében. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 7 napos ciklusokban 30 éves időtávval számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Rozlytrek készítmény hatásossági adatainak forrása három, egykarú klinikai vizsgálat (ALKA-372-001, STARTRK-1 és STARTRK-2), ezeken alapul a megfigyelési időn túli kimenetek extrapolációja is. A komparátor hatásossági adatait közvetlen összehasonlító vizsgálat hiányában matching-adjusted indirekt összehasonlítás (MAIC) elvégzésével, illetve a biztonságossági és az egészséggel összefüggő életminőség adatokat szisztematikus irodalomkutatással határozták meg. Az általános populáció túlélési statisztikái, illetve a hasznossági adatok szintén az ALKA-372-001, STARTRK-1 és STARTRK-2 klinikai vizsgálatokból és szekunder adatforrásból (PROFILE 1007) származnak. Az egységköltségeket hazai, finanszírozói adatbázisok alapján becsülték, míg az erőforrás-felhasználási mintázatok meghatározása hazai, finanszírozási eljárásrend alapján, valamint szekunder adatforrásokon és szakértői becslésen alapult.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az entrectinib esetében többlet-egészségnyereséget (0,57 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a crizotinib terápiával szemben 30 éves időtávon. Az entrectinib inkrementális költség-hatékonysági ráta alapesetben XXX Ft, mely az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték felett van. Az entrectinib által elért többlet-egészségnyereség forrása a progresszió állapotában eltöltött idő; a várható többletköltségek forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés költsége. A Kérelmező további lehetséges komparátorok esetén (pemetrexed-cisplatin vagy carboplatin kombinációs kemoterápia) is számszerűsítette az entrectinib költség-hatékonyságát (ICER= XXX).

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére a GLOBOCAN 2018-as magyarországi adatait, az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet kiadványában megjelent adatokat illetve szakértői becsléseket használ fel. Az epidemiológiai megközelítés alapján a teljes kezelt betegszám az első évben 18 fő, a másodikban 21 fő, a harmadik évben szintén 21 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező által készített költségvetési hatás elemzésében az entrectinib kezelés költsége XXX Ft, az elsődleges komparátor crizotinib monoterápia költsége XXX Ft, 7 napos kezelési ciklusra vetítve. További lehetséges komparátorok költségét nem számszerűsítették.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által becsült bruttó költségvetési hatás az entrectinib esetén a támogató döntést követő három évben XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft körül alakul. A támogató döntés nettó költségvetési hatása közel XXX Ft, XXX Ft, majd XXX Ft a crizotinib monoterápia komparátorral összehasonlítva.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A hatóanyag átjut a vér-agy gáton, ebből kifolyólag intracranialis metasztázisok esetén is hatásosnak bizonyult a klinikai vizsgálatokban.

A készítmény jelenleg feltételes forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik. Az EMA engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat elvégzésére kötelezte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, a vizsgálati jelentés benyújtásának határideje 2027. december 31. A vizsgálattal kapcsolatos elvárásokat a hatóság az alábbi módon fogalmazta meg:

- „Az entrectinibnek a kezelés kezdetekor központi idegrendszeri megbetegedéssel rendelkező betegeknél megfigyelt hatásosságának további jellemzése céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy randomizált, kontroll vizsgálatot a krizotinibbel szemben, korábban még nem kezelt, ROS1 NSCLC-ben szenvedő betegek bevonásával, és a vizsgálat eredményét be kell nyújtania. A kiinduláskor központi idegrendszeri metasztázisos betegek alcsoportjánál az elsődleges végpont a PFS lesz.”

MAIC limitációk:

- az entrectinib esetében a három fázis I és fázis II klinikai vizsgálat összesített betegeiből képezték a populációt
- a krizotinib esetében a bemeneti adatok a PROFILE 1001 vizsgálatból származnak, ami egy fázis I-es study, amit eredetileg biztonságosság és dózírozás meghatározására terveztek

- a két vizsgálat betegpopulációja eltér, mivel a PROFILE 1001 studyban nem vettek részt CNS metasztázissal rendelkező betegek
- se az OS se a PFS HR eredmények nem szignifikánsak

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Közvetlen összehasonlító vizsgálatok hiányában az elemzésbe bevont kezelések hatásossági paraméterei matching-adjusted indirekt összehasonlításból származnak. Az entrectinib hatásossági adatai egykarú klinikai vizsgálatokból származnak, a crizotinib terápia esetében nem állnak rendelkezésre betegszintű adatok, ezért pszeudo-betegadatokat hoztak létre Kaplan-Meier görbék digitalizálásával. A terápiák közvetett összehasonlításával összefüggésben növeli a bizonytalanságot a vizsgálatok megfigyelési, illetve kezelési időtávjában megfigyelhető különbségek.

A vizsgált populáció nem tükrözi teljes mértékben a magyar populáció halálozási adatait, mert nem a hazai mortalitási statisztikákon alapul. A magyar társadalomra vonatkozó adatok publikusak.

A hatásossági adatok alapjául szolgáló klinikai vizsgálatokban a medián terápián töltött idő rövid (entrectinib esetén 14,72 hónap, crizotinib esetén 11,73 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.

Rövidebb, 10 és 20 éves időtávon, hazai körülmények között sem tekinthető költséghatékonynak az entrectinib terápia a crizotinib monoterápiával szemben, a rendelkezésre álló információk alapján. Az inkrementális költség-hatékonysági ráták értéke rendre XXX Ft és XXX Ft, mely értékek jelentősen meghaladják a költség-hatékonysági küszöbértéket.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE javasolja a gyógyszerkészítmény támogatását a forgalomba hozatali engedélye alapján meghatározott indikációban.

Az SMC, a CADTH és GBA irodák értékelése folyamatban van.

A HAS, az NCPE és az IQWiG nem értékelt a készítményt.

9. Konklúzió

Az egészség-gazdaságtani elemzés az elsővonalas indikációra vonatkozóan vizsgálja az entrectinib költséghatékonyságát.

- A Kérelmező elemzése alapján a Rozlytrek 200 mg a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költséghatékonysági küszöbértéket is figyelembe



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu;

teiadmin@ogyei.gov.hu

Web: www.ogyei.gov.hu

véve hazai körülmények között, a rendelkezésre álló információk alapján a crizotinib monoterápia komparátorral szemben nem költséghatékony. A nem számszerűsíthető bizonytalanságok miatt a készítmény hazai körülmények között való alkalmazása során elérhető egészségnyereség elmaradhat a Kérelmező becslésétől. Az entrectinib befogadása esetén mérsékelt költségvetési kiáramlás várható.

2021. február 19.

Regisztrációs szám: Téf/153/20