

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az FRUZAQLA 5 mg kemény kapszula készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék kiemelt (EÜ100%) indikációhoz kötött támogatását kéri már **melevő indikációs ponton**:

EÜ100 8/c. Daganatos betegségek kezelésére, az adott készítmény alkalmazási elírásában szereplő javallatokban

A FRUZAQLA 5 mg kemény kapszula alkalmazási előírásában szereplő indikáció:

Monoterápiában metastaticus colorectalis carcinomában (mCRC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiket korábban már kezeltek az elérhető standard terápiákkal – beleértve a fluoropirimidin, oxaliplatin és irinotekán-alapú kemoterápiákat, a VEGF-gátlókat és az EGFR-gátlókat –, és progrediáltak vagy intoleránsak akár a trifluridin-tipiracil, akár a regorafenib terápiára.

A készítmény hatóanyaga, az **L01EK04 ATC-kódú fruquintinib hatóanyag, mely új hatóanyag** a kiemelt EÜ 100% támogatási kategóriában.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	mCRC-ben szenvedő betegek, akik a trifluridin-tipiracil és/vagy a regorafenib kezelés ellenére progrediáltak, vagy nem tolerálták	napi 5 mg fruquintinib , 21 napon keresztül, majd 7 napos szünet (28 napos kezelési ciklusok) + BSC	placebo + BSC (best supportive care)	Elsődleges: teljes túlélés (OS) Másodlagos: progressziómentes túlélés (PFS) objektív válaszáta (ORR), betegségkontroll-ráta (DCR), a terápiás válasz időtartama (DOR)
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	olyan áttétes vastagbélrákos felnőttek, akiket korábban már kezeltek a rendelkezésre álló standard terápiákkal, beleértve a fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekán-alapú kemoterápiákat, anti-VEGF szereket és anti-	napi 5 mg fruquintinib , 21 napon keresztül, majd 7 napos szünet (28 napos kezelési ciklusok) + BSC	placebo + BSC: a beteg számára legjobb, egyénileg optimalizált, támogató kezelés a tünetek enyhítésére és az életminőség javítására.	teljes túlélés morbiditás, progressziómentes túlélés, életminőség, mellékhatások

	EGFR szereket, és - akiknél a trifluridin/tipiracil vagy a regorafenib kezelés hatására progresszió lépett fel, vagy nem tolerálják			
Egészség- gazdaságtani elemzésben szereplő	4L+ mCRC metastaticus colorectalis carcinomában (mCRC) szenvedő felnőtt betegek, akiket korábban már kezeltek az elérhető standard terápiákkal – beleértve a fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekán-alapú kemoterápiákat, a VEGF-gátlókat és az EGFR-gátlókat –, és progrediáltak vagy intoleránsak akár a trifluridin- tipiracil, akár a regorafenib terápiára.	Naponta egyszeri per os 5 mg fruquintinib 21 napon át, (azt követően 7 napos nyugalmi periódus) minden 28 napos kezelési cikluson belül (+BSC-terápia)	BSC-terápia	OS, PFS, QALY

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A II. és III. stádiumú vastagbélrák standard terápiája a sebészi reszekció. A nemzetközi irányelvek ajánlásai szerint a IV. stádiumú CRC terápiáját a beteg általános állapota, komorbiditásai, illetve a tumor tulajdonságai (elhelyezkedése, a terápiás célpontul szolgáló mutációk jelenléte/hiánya, MSI/MMR státusz) és az egyes kezelések jellegzetességei (toxicitás, életminőség stb.) figyelembevételével kell meghatározni.

Első vonalbeli (1L) szisztémás kezelésként az általános ajánlás a kemoterápia és biológiai terápia kombinációját tartalmazza. (a standard választás a fluoropirimidin/doublet/triplet kemoterápia bevacizumabbal kombinálva vagy anélkül [I, B]. Amennyiben a tumor dMMR/MSI-H státuszú, immunterápia az elsőként választandó kezelés)

Másodvonalban (2L) az első vonalban adható kezelések mellett szóba jöhet a BRAF-gátló a BRAF V600E mutációval rendelkező betegeknél, HER2-ellenes antitest a HER2-pozitív betegeknél, és tropomiozin receptor-tirozin-kináz gátló az NTRK génfúzióval rendelkező betegeknél.

Harmad- és későbbi vonalban (3L+) a különböző terápiás lehetőségek kimerítése után a betegek **újra kezelhetők** egy korábbi vonalbeli kezeléssel (*rechallenge*). Az ESMO által ajánlott későbbi vonalbeli terápiák közé tartozik a **regorafenib** (nem specifikus multikináz-gátló) vagy a **trifluridin/tipiracil** (citotoxikus kemoterápia) $\pm$ bevacizumab a korábban fluoropirimidinnel kezelt betegek esetében, **oxaliplatin, irinotekán és/vagy biológiai/célzott** terápiák (amennyiben a beteg alkalmas rá). A 2024. szeptemberében kiadott legfrissebb ESMO ajánlásokban (Cervantes et al. 2024) a felsorolt opciók mellett már a **fruquintinib** is szerepel az ajánlott **3L+ terápiás opciók között**. (I.A és MCBS 3-as score ajánlással).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A vastag- és végbéldaganatok terápiájának magyarországi finanszírozási feltételeit a **finanszírozási eljárásrendekről** szóló NEAK-közlemény 32. és 33. melléklete határozza meg (NEAK 2024a, NEAK 2024b). Az eljárásrend a **nem operálható** metasztatikus betegeknél első, második és harmadik vonalas **aktív kemoterápiás rezsimeket** határoz meg.

Harmad- és többedvonalon a korábbi kezelésektől függően monoterápiában adható **cetuximab vagy panitumumab, bevacizumab $\pm$ kemoterápia, irinotekán, raltirexed, kapecitabin**, illetve **5-FU alapú többes kombinációk**.

A bevacizumab, a cetuximab és a panitumumab a tételes elszámolás alá eső hatóanyagok közé tartoznak.

A finanszírozási eljárásrend értelmében a biológiai terápiák harmadvonalban alkalmazhatók, de negyed- és többedik vonalban nem. (A bevacizumab monoterápia a törzskönyvi indikáció alapján nem engedélyezett, tehát off-label kezelés.)

Bár egyre több betegnél válik lehetővé a harmadik és későbbi vonalas kezelés, a metasztatikus és a terápiára refrakter betegkörben a lehetőségek már korlátozottak azoknál a betegeknél, akiknél nem azonosítanak terápiás célpontul szolgáló mutációt. A **regorafenib** és a **trifluridin/tipiracil** áll rendelkezésre olyan betegek számára, akiknek a betegsége **progrediált** a korábbi fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekán-alapú kemoterápia és az anti-VEGF terápia ellenére (amennyiben RAS vad típusú tumorról van szó, az anti-EGFR terápia ellenére); ugyanezek a lehetőségek azoknál a betegeknél, akiknél a felsorolt terápiák **kontraindikáltak**.

Az említett kezelések mellett a **legfrissebb nemzetközi szakmai irányelvek harmadvonaltól ajánlják a fruquintinibet** ebben a súlyosan előkezelt, refrakter betegkörben.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező által választott komparátor terápia a best supportiv care (BSC) kezelés

A hazai finanszírozási eljárásrend alapján harmad- és többedvonalon a korábbi kezelésektől függően monoterápiában adható cetuximab vagy panitumumab, bevacizumab $\pm$ kemoterápia, irinotekán, raltirexed, kapecitabin, illetve 5-FU alapú többes kombinációk.

A kérelmezett indikációban a rendelkezésre álló különféle, eltérő támadáspontú kezelési lehetőségek kimerülésekor válik relevánssá a BSC-terápia.

A rendelkezésre álló evidenciák a BSC kezeléssel szemben értékelik a kérelmezett terápia relatív hatásosságát és biztonságosságát. Nem áll rendelkezésre tudományos bizonyíték a fruquintinib és más szisztémás terápiák összehasonlítására.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A fruquintinib klinikai hatásosságát és biztonságosságát egy globális, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú vizsgálatban (**FRESCO-2 vizsgálat**) vizsgálták 691 mCRC-s beteg bevonásával, akiket korábban a standard törzskönyvezett gyógyszerekkel, köztük fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekán-alapú kemoterápiával, anti-VEGF biológiai terápiával, illetve vad típusú RAS esetén anti-EGFR terápiával kezeltek, és a trifluridin/tipiracil és/vagy a regorafenib kezelés mellett betegségprogresszió vagy ezekkel szembeni intolerancia alakult ki.

A 691 randomizált beteg medián életkora 64 év volt (tartomány: 25–86 év), a betegek 47%-a $\geq$ 65 éves volt. A betegek 55,7%-a férfi volt, 80,9%-uk fehér, és az ECOG szerinti teljesítménystátuszuk 0 (43,1%) vagy 1 (56,9%) volt. Vad típusú RAS-gént tartalmazó daganatról a betegek 36,9%-ánál számoltak be a vizsgálatba való belépéskor. Az áttétes betegség medián időtartama 39 hónap volt (tartomány: 6 hónap és 16,1 év között). Az áttétes betegségre alkalmazott korábbi terápiás eljárások számának mediánja 4 volt (tartomány: 2–16). A fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekán-alapú kemoterápiás kezelés mellett a betegek 96,4%-a kapott korábban anti-VEGF terápiát, 38,8%-a anti-EGFR terápiát, 52,2%-a trifluridin/tipiracilt, 8,4%-a regorafenibet, 39,4%-a trifluridin/tipiracilt és regorafenibet egyaránt, 4,6%-a immunterápiát, illetve 2,3%-a BRAF-gátlót.

A vizsgálat **elsődleges végpontja a teljes túlélés (OS)** volt. A végső elemzésre 480 haláleset bekövetkeztekor került sor.

A **legfontosabb másodlagos végpont a progressziómentes túlélés (PFS)** volt. A másodlagos végpontok között értékelték továbbá az objektív válaszártát (ORR), a betegségkontroll rátát, (DCR), a terápiás válasz időtartamát (DOR).

A vizsgálatban a leggyakrabban ($\geq 30\%$) alkalmazott BSC terápiák a különböző fájdalomcsillapítók, gyulladáscsökkentők/antireumatikus szerek, szisztémás kortikoszteroidok és pszicholeptikumok voltak.

A fruquintinib + BSC karon az mCRC betegek **halálozási kockázata statisztikailag szignifikánsan, 34%-kal csökkent** a placebo + BSC kezelést kapó betegekhez képest (**HR: 0,66** [95% CI: 0,55, 0,80]; $p < 0,0001$). A **medián OS** klinikailag jelentős és statisztikailag is szignifikáns javulása volt megfigyelhető a fruquintinib + BSC karon: **7,4 hónap** (95% CI: 6,7, 8,2) **vs. 4,8 hónap** (95% CI: 4,0, 5,8), a különbség **+2,6 hónap** volt a fruquintinib kezelésben is részesülők javára. Az OS Kaplan-Meier-diagramja a görbék korai szétválását mutatta a fruquintinib csoport javára, ami a vizsgálat időtartama alatt megmaradt.

Az **alcsoportelemzések** a fruquintinib + BSC konzisztens előnyét mutatták a legtöbb előre meghatározott betegalcsoportban, beleértve a korábbi terápiák mentén meghatározott kategóriákat is. Továbbá az OS és a PFS előnyei is következetesek voltak, függetlenül az áttétes betegségre alkalmazott korábbi kezelési vonalak számától.

A **progresszió vagy a halálozás kockázata szignifikánsan csökkent** a fruquintinib + BSC terápiával kezelt betegeknél a placebo + BSC kezeléshez képest (**HR: 0,32** [95% CI: 0,27, 0,39]; $p < 0,0001$). A fruquintinib + BSC-t kapó betegeknél a **medián PFS** hosszabb volt a placebo + BSC kezelésben részesülökhöz képest: **3,7 hónap** (95% CI: 3,5, 3,8) **vs. 1,8 hónap** (95% CI: 1,8, 1,9).

A fruquintinib + BSC karon a reszponder betegek körében a medián DOR 10,7 hónap volt (95% CI: 3,9 – nem érték el).

A fruquintinib csoportban a válaszdő (DoR) mediánja 10,7 hónap volt, a maximális DoR pedig 16,9 hónapnál hosszabb ideig tartott. A fruquintinib csoportban a DCR 56% volt, szemben a placebocsoport 16%-ával (korrigált különbség 39%, 95% CI 32,8-46,0; $p < 0,0001$).

Biztonságosság

A fruquintinib + BSC karon 286/456 főnél (63%), a placebo + BSC karon 116/230 főnél (50%) fordult elő **3-as vagy súlyosabb fokú mellékhatás** (TEAE). A fruquintinib csoportban a leggyakoribb 3. fokozatú vagy súlyosabb mellékhatások a magas vérnyomás (14%), az aszténia (8%) és a kéz-láb szindróma (6%) voltak.

Életminőségre vonatkozó adatok: Mindkét kezelési karon a kérdőívek (EORTC QLQ-C30 kérdőív) kitöltési aránya már a vizsgálat korai szakaszában jelentősen csökkent. Az adatrögzítésben résztvevő betegek alacsony száma nem tette lehetővé az értékelést, a következtetések levonását.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a FRESCO-2 vizsgálat adatai kerültek felhasználásra.

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 a fruquintinib terápia alapesetben a BSC-terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés egy hetes ciklusokban XXX éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő Fresco-2 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a mCRC betegek alcsoportjára külön-külön.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az Fresco 2 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 a fruquintinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a BSC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott XXX éves időtávon. Ennek megfelelően a fruquintinib terápia ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP XXX szeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

A fruquintinib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PFS, OS állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a fruquintinib

akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX%.

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 kezelt betegszám a fruquintinib terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX, XXX, XXX és XXX főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a fruquintinib listaáron számított bruttó fogyasztói ára az 1 mg-os kiszerelés esetében XXX Ft, az 5 mg-os kiszerelés esetében XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, majd azt követően a gyógyszerkészítmény adagolásával együttjárva fokozatosan a mCRC alcsoportban 0 Ft-ra csökken. A komparátor BSC esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a fruquintinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX milliárd Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A nettó költségvetési hatás a BSC komparátorral szemben értelemszerűen azonos.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Hatásosságra/eredményességre vonatkozó bizonyítékok bizonytalanságot hordoznak vizsgálat elrendezéséből, beválogatásból, kihagyott vizsgálati eljárásokból adódó torzítási kockázat miatt.

A vizsgálati dokumentumok azt mutatják, hogy a vizsgálatba bevont 613 beteg (89%) esetében a vizsgálat során legalább egy jelentős protokoll-eltérés történt.

A FRESCO-2 vizsgálatban részt vevő betegek szupportív, palliatív kezelést kaptak, amely magában foglalhatta, de nem kizárólagosan, a hematológiai támogató terápiákat, az antiemetikumokat és a tüneti kontrollt szolgáló palliatív sugárkezelést. Azonban semmilyen más antineoplasztikus terápia, - beleértve a kemoterápiát - nem volt megengedett kísérő kezelésként. Ez ellentmond a palliatív ellátásról szóló iránymutatásnak, amely hangsúlyozza, hogy a gyógyíthatatlan daganatos betegek kezelésében a kínzó tünetek kezelése és enyhítése a palliatív ellátás kulcsfontosságú részét képezi.

A további daganatellenes terápiák, köztük a kemoterápia kizárása a vizsgálatból ezért potenciálisan a palliatív terápia korlátozását jelentheti.

A későbbi terápiákra vonatkozó adatok azt is mutatják, hogy a kezelést abbahagyó betegek körülbelül egyharmada kapott legalább egy további antineoplasztikus kezelést, beleértve a kemoterápiát is. Ez a magas arány azt mutatja, hogy a randomizált vizsgálati gyógyszeres kezelés befejezése után is szükség volt további szisztémás terápiákra. Továbbra is tisztázatlan, hogy a vizsgálat összehasonlító ágában a további kezelési lehetőségek adása már a randomizált vizsgálati kezelés alatt is indokolt lett volna-e.

Életminőségre vonatkozó adatok: Mindkét kezelési karon a kérdőívek kitöltési aránya már a vizsgálat korai szakaszában jelentősen csökkent. Az adatrögzítésben résztvevő betegek alacsony száma nem tette lehetővé az értékelést, a következtetések levonását.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a választott XXX éves időtáv a betegség klinikai súlyosságát figyelembe véve, illetve tekintve azt, hogy az OS előny 19 hónapnál megszűnik, túl hosszúnak tekinthető. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező kiigazította az OS görbét IPCW módszerrel, a klinikai vizsgálati adatok használata helyett. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az OS adatok becslése jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

Az **angol NICE** 2024. október 29-én kelt előzetes draft állásfoglalása kifogásolta az egészséggazdaságtani elemzésben foglaltakat (végleges vélemény 2025. márciusban várható).

A **kanadai CDA-MA** 2024. decemberében a fruquintinibet a betegválasztásra (előzetes terápia) valamint az árra (87%-os árcsökkentés) vonatkozó feltételekkel ajánlotta.

A **német IQWiG** 2024. november 26-án közzétett értékelése szerint a fruquintinib jelentős hozzáadott előnyére utalnak a beadott adatok a BSC-hez képest a korábban kezelt, áttétes vastagbélrákban szenvedő betegek esetében és végső Bizottsági döntésre bocsájtotta.

A **francia HAS** 2024. november 20-án kelt értékelése alapján a fruquintinib mérsékelt klinikai előnyét állapította meg a kérelmezett indikációban és támogatásba fogadásra ajánlotta.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **fruquintinib közepes mértékű** (ESMO MCBS: 3) klinikai többletelőnyt nyújt a **BSC komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **teljes túlélés (OS) végponton**. Ezt **magas evidencia szintű, közepes torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a fruquintinib alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a BSC komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a BSC komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a fruquintinib költséghatékonyságának igazolásához. A fruquintinib társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).