



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Rozlytrek

200 mg hard capsule, hard x 90 in bottle

Entrectinib

Терапевтично показание	като монотерапия за лечение на нелекувани досега с инхибитори на ROS1 възрастни пациенти с ROS1-положителен, авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБ)
Начало – край на процедурата	10.07.2021 г. – 23.12.2021 г.
Окончателно решение	Включване в Приложение 2 за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) и заплащане от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Rozlytrek**

Здравен проблем

Ракът на белия дроб е водеща причина за смърт сред онкологичните заболявания в света. При пациентите с локално авансирал и метастатичен ROS1-положителен НДРБД резултатите са неблагоприятни, ако тези пациенти не бъдат лекувани или ако се лекуват без насочена към ROS1 таргетна терапия. При изпитвания при ROS1-положителни пациенти се докладва за много ниски медианни стойности на преживяемостта без прогресия (PFS) и общата преживяемост (OS) (съответно 6–9 и 18–20 месеца). При пациентите с ROS1-положителен НДРБД докладваната честота на метастази в централната нервна система (ЦНС) е висока (19–53%) и е свързана с още по-неблагоприятна прогноза и влошено HRQoL.

Генни сливания, включващи ROS1 гени, се срещат при 1–2% от случаите на НДРБД и са клинично свързани с анамнеза за непушене, по-млада възраст и хистологичен тип ADC.

Съществува голяма неудовлетворена потребност от таргетни терапии за подобряване на резултатите при пациенти с локално авансирал и метастатичен ROS1-положителен НДРБД, със и без метастази в ЦНС.

Entrectinib е показан за лечение на възрастни пациенти с ROS1-положителен, авансирал НДРБД, нелекувани до момента с ROS1-инхибитори. Необходимо е валидирано изследване на ROS1 на базата на нуклеинова киселина за идентифициране на пациенти с ROS1-положителен НДРБД. Положителният ROS1 2 статус, определен при скрининга чрез IXX/FISH, трябва да бъде потвърден чрез геномно изследване, преди да се предпише entrectinib на пациента. Entrectinib е включен в най-актуалното ръководство на ESMO и последната актуализация на ФТР като първа линия лечение на стадий IV рак на белия дроб при ROS1 транслокация.

Entrectinib е включен в европейските и локални български препоръки за лечение на метастатичен НДРБД с ROS1-пренареждане, както и в американските препоръки за първа и втора линия лечение на ROS1-положителен НДРБД.

Епидемиологични данни

Според данните от GLOBOCAN 2020, броят на новорегистрираните пациенти с рак на белия дроб в световен мащаб е общо 2 206 771 души (11,4% от новодиагностицираните ракови заболявания), като световната стандартизирана заболяемост за възраст (ASR) е оценена на 47,8 на 100 000 души. В Европа, според данните от GLOBOCAN 2020, броят на новорегистрираните заболяели от рак на белия дроб през 2020 г. е общо 477 534 души,



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



което е приблизително 22% от заболяемостта в световен мащаб за тази година. За 2020 г. ракът на белия дроб е водеща причина за смърт от онкологично заболяване.

По данни на Българския национален раков регистър, общият брой на новодиагностицираните случаи на злокачествени новообразувания на бронхите и белия дроб през 2017 г. е 3572 души (12,7%), от които 2786 мъже и 786 жени. Новодиагностицираните пациенти със стадий III са 773 (21,6%), а със стадий IV – 1038 (29,1%). За 2017 г. има 3355 смъртни случая, причинени от рак на бронхите и белия дроб (19,6% от всички случаи, дължащи се на онкологични заболявания), като мъжете починали от този вид рак са 2614 (26,3% от всички смъртни случая от рак), а жените – 741 (10,3%).

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на entrectinib при ROS1 позитивен НДРБД са анализирани в един интегриран анализ на 3 проучвания (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2). За интегрирания анализ на ефикасността основната крайна точка е ORR, оценена от BICR /заслепена независима централна комисия/. Вторичните крайни точки включват DOR, CBR, PFS, OS и крайни точки за ефикасност по отношение на ЦНС (IC туморен отговор, CNS PFS).

Резултати

Честота на обективен отговор (ORR)

Entrectinib демонстрира клинично значим ефект върху ORR.

Продължителност на отговора (DOR)

Entrectinib демонстрира траен отговор със средна DOR при респондерите от 15,7 месеца при BICR.

Преживяемост без прогресия (PFS)

Средната PFS, наблюдавана в популацията за оценка на ефикасността, е 15,7 месеца, оценена от BICR, което показва клинично значим терапевтичен ефект.

Обща преживяемост (OS)

Към EOCOD 31 октомври 2018 г. и SCOD 01 май 2019 г. 38 пациенти (23,6%) са починали. Средната OS по Kaplan-Meier не може да се оцени (95% CI: 28,3, NE)

Ефикасност на заболяването при ЦНС ангажиране

Отговорът на лечението с entrectinib е клинично значим и траен при пациенти както със, така и без метастатично заболяване в ЦНС на изходно ниво. Интракраниалният и системният отговор са сходни.

Ефикасност в зависимост от наличие на метастази в ЦНС

Entrectinib демонстрира сходни нива на отговор, независимо от наличието на метастатично заболяване в ЦНС на изходно ниво. При пациенти с метастази в ЦНС на



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



изходно ниво ORR (BICR) е 62,5%, а без метастази е 69,5%. При по-голямата част от пациентите е наблюдавана антитуморна активност на entrectinib, независимо от наличието на засягане на ЦНС в началото.

Вътречерепна ефикасност при пациенти с ангажиране на ЦНС на изходно ниво

При пациенти, които са с потвърдено от BICR засягане на ЦНС на изходно ниво, лечението с entrectinib демонстрира клинично значима ефикасност със сходна степен на системния отговор.

Време до прогресия в ЦНС (оценена от BICR)

В цялата популация и в популацията без метастази на изходно ниво медианата на времето до прогресия в ЦНС не може да се оцени, и само 6 пациенти са развили нови метастази в ЦНС. В групата с мозъчни метастази на изходно ниво медианата на времето до прогресия е 13,6 м.

Данни за безопасност

Най-честите нежелани реакции, свързани с Entrectinib са ($\geq 20\%$) са умора, констипация, дисгеузия, оток, замаяване, диария, гадене, дизестезия, диспнея, анемия, повишено телло, повишен креатинин в кръвта, болка, когнитивни нарушения, повръщане, кашлица и пирексия. Най-честите сериозни нежелани реакции ($\geq 2\%$) са белодробна инфекция (5,2%), диспнея (4,6%), когнитивни нарушения (3,8%) и плеврален излив (2,4%). Трайно преустановяване на приема поради нежелана реакция е налице при 4,4% от пациентите.

Данни за сравнителни алтернативи

Изборът на сравнителни алтернативи на entrectinib включва:

- crizotinib
- pemetrexed + carboplatin/cisplatin

Изборът на сравнителни алтернативи е мотивиран според насоките, публикувани във „Фармакотерапевтично ръководство по медицинска онкология“ (обн. в ДВ), Наредба от 2 юли 2021 г. за изменение и допълнение на Наредба № 11 от 17 октомври 2019 г. и след справка в Регистъра на утвърдените цени на лекарствените продукти по чл. 261а, ал. 1 от ЗЛПХМ (Позитивен лекарствен списък).

Като алтернатива за сравнение е избрана първа линия лекарствена терапия с crizotinib, показана за лечение на НДРБД (при стадий IIIb и IV), присъстваща в локалните насоки за лечение (ФТР по медицинска онкология от 2021 г.) и включена в ПЛС към юни 2021 г.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Изборът на сравнителна алтернатива се базира не само на терапевтичните индикации, но и на насоките за лечение на възрастни пациенти с авансирал НДРБД, с положителни ROS1 туморни мутации.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Представени са оценки на 3 държавни институции NICE, Великобритания SMC, Шотландия и CADTH, Канада за entrectinib, като трите оценки са положителни.

Приложен анализ

Приложени са фармако-икономически анализи разход-ефективност и разход-ползност. Измерители на резултатите са спечелени години живот и спечелени години живот, съобразени с качеството. Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е до живот (30 години). На разходите и ползите е приложено дисконтиране с годишен дисконтов фактор от 3,5%. Използван е модел на преживяемостта, който включва три здравни състояния - „PFS“ (включва пациенти на лечение преди прогресия), „Прогресия“ (включва пациенти след прогресия, преустановили лечение от първа линия) и „Смърт“ (абсорбиращо здравно състояние). За сравнителна алтернатива са избрани crizotinib и химиотерапия (remetrexed в комбинация с платина-базирана химиотерапия). Терапията с entrectinib е съпроводена с по-високи разходи и с повече придобити ползи, изразени в спечелени години живот и QALY спрямо crizotinib. От гледна точка на системата на здравеопазване в България терапията с entrectinib е стойностно ефективна при сравнението ѝ с crizotinib по отношение на допълнителните разходи за 1 допълнителна година живот и не е стойностно ефективна по отношение на допълнителните разходи за 1 спечелена QALY.

Анализи на подгрупи

Подгрупи не са обект на анализ

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени разходите за лекарствена терапия с entrectinib и с алтернативите, за приложение за медицинско наблюдение, за контрол на нежелани събития.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за първата година е 15, а за петата е 18. Анализът на бюджетното въздействие показва положително бюджетно въздействие за НЗОК за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Ракът на белия дроб е водеща причина за смърт сред онкологичните заболявания в света. Съществува голяма неудовлетворена необходимост от таргетни терапии за подобряване на резултатите при пациенти с локално авансирал и метастатичен ROS1-положителен НДРБД, със и без метастази в ЦНС.

В терапевтичния алгоритъм Rozlytrek се явява стойностно ефективна при сравнението ѝ с crizotinib по отношение на допълнителните разходи за 1 допълнителна година живот и не е стойностно ефективна по отношение на допълнителните разходи за 1 спечелена QALY. Очаква се приложението на лекарствения продукт Rozlytrek да доведе до допълнителни разходи за заплащащата институция. Бюджетното въздействие е положително.