

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Azacitidine Stada 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz** készítmény **társadalombiztosítási támogatására** érkezett. A készítmény kizárólag rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer.

Az **Azacitidine Stada 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz** készítmény hatóanyaga az **L01BC07** ATC kódú **azacitidin**, mely jelenleg **nem támogatott hatóanyag**.

A Kérelmező az **Azacitidine Stada 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz** készítmény számára kiemelt, indikációhoz kötött támogatást kért az alábbi meglévő EÜ 100% 8/c. ponton:

„Rosszindulatú daganatos betegségek, az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatokban.”

Az **Azacitidine Stada 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Az Azacitidine Stada a következő betegségek esetén olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem alkalmasak haemopoeticus őssejttranszplantációra (HSCT):

- *a Nemzetközi Prognosztikai Pontozási Rendszer (International Prognostic Scoring System, IPSS) szerinti közepes-2 és nagy kockázatú myelodysplasiás szindróma (MDS),*
- *krónikus myelomonocytás leukaemia (CMML) 10-29% csontvelő blaszt sejttel, myeloproliferatív betegség nélkül,*
- *az Egészségügyi Világszervezet (WHO) osztályozása szerinti akut myeloid leukaemia (AML) 20-30% blaszttal és több sejtvonalat érintő dysplasiával,*
- *a WHO osztályozása szerinti, 30%-ot meghaladó csontvelői blasztsejt aránnyal járó AML.”*

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

- **allogén őssejt-transzplantáció**
- **intenzív remisszió indukciós terápia** (standard indukciós kezelés: „7+3” séma szerint adott citarabin+daunorubicin (vagy más antraciklin) kemoterápia)
- **hipometiláló szerek** (HMA - hypomethylating agent: azacitidin; decitabin EMK)
- **szupportív kezelés** (az anaemia, neutropenia és thrombocytopenia kezelése különböző transzfúziókkal és erythropoetin készítményekkel, valamint a vaskelátképző szerek adása a vastülterhelés kezelésére)

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében az Azacitidine Stada 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmény komparátorának a Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítményt választotta.

Az Azacitidine Stada forgalombahozatali engedélyezéséhez a Vidaza készítmény forgalombahozatali engedélyében szereplő klinikai vizsgálatok eredményeit használták fel. Az azacitidin hatóanyag-tartalmú készítmények jelenleg nem rendelkeznek társadalombiztosítási támogatással.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A kérelmezett indikációban, a forgalombahozatali engedély alapjául szolgáló AZA-PH-GL-2003-CL-001/AZA-001 és az AZA-AML-001 fázis III klinikai vizsgálatok során értékelték az azacitidin hatóanyag hatásosságát.

A MDS, CMML és AML (20-29% csontvelői blasztsejt arány) kezelése során az azacitidin esetében a medián teljes túlélés 24,46 hónap vs 15,02 hónap, a különbség szignifikánsnak bizonyult (HR: 0,58; 95% CI: 0,43; 0,77; $p=0,0001$). Az eredmények konzisztensek voltak a különböző alcsoportokban.

A 65 éves és idősebb, 30% ot meghaladó csontvelői blasztsejt aránnyal járó AML ben szenvedő felnőtt populáció bevonásával végzett vizsgálatban a teljes túlélés mediánja 10,4 hónap vs. 6,5 hónap volt, a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (HR: 0,85; 95% CI: 0,69; 1,03; $p=0,1009$).

A leggyakrabban észlelt súlyos mellékhatások a lázas neutropenia (8,0%) és az anaemia (2,3%) voltak, melyeket az igazoló vizsgálatok (CALGB 9221 és CALGB 8921) során is jelentettek. Az egyéb súlyos mellékhatások közé tartoztak olyan fertőzések, mint a neutropeniás sepsis (0,8%) és a pneumonia (2,5%) (néhány esetben végzetes kimenetellel), a thrombocytopenia (3,5%), túlérzékenységi reakciók (0,25%) és a vérzéses események (például agyvérzés [0,5%], gastrointestinalis vérzés [0,8%] és intracranialis vérzés [0,5%]).

Az azacitidin-kezelés kapcsán leggyakrabban hematológiai reakciókról (71,4%), beleértve a thrombocytopeniát, a neutropeniát és a leukopeniát (általában 3 4. súlyossági fokú), gastrointestinalis hatásokról (60,6%), beleértve a hányingert, a hányást (általában 1 2. súlyossági fokú), illetve az injekció beadásának helyén fellépő reakciókról (77,1%, általában 1 2. súlyossági fokú) számoltak be.

Az AZA AML 001 vizsgálat során az azacitidin kezelési karon megfigyelt leggyakoribb ($\geq 10\%$) súlyos mellékhatások közé tartozott a lázas neutropenia (25,0%), a pneumonia (20,3%) és a láz (10,6%). Az azacitidin kezelési karon tapasztalt egyéb, kevésbé gyakran jelentett súlyos mellékhatások közé tartozott a sepsis (5,1%), anaemia (4,2%), neutropeniás sepsis

(3,0%), húgyúti fertőzés (3,0%), thrombocytopenia (2,5%), neutropenia (2,1%), cellulitis (2,1%), szédülés (2,1%) és dyspnoe (2,1%).

4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

ESMO MDS Guideline 2014 IPSS szerinti közepes-2 és nagy kockázatú myelodysplasiás szindróma kezelésére (HSCT-re nem alkalmas betegek esetében) az azacitidin hatóanyag alkalmazását I. szintű evidencia alapján erős (A) ajánlással javasolja.

Az NCCN v2.2020 szakmai irányelv MDS kezelésére: IPSS szerinti közepes-2 és nagy kockázatú myelodysplasiás szindróma kezelésére (HSCT-re nem alkalmas betegek esetében) az azacitidin hatóanyag alkalmazását category I ajánlással, preferált kezelésként javasolja.

Az NCCN v3.2020 szakmai irányelv AML kezelésére az azacitidin monoterápiaként történő alkalmazását category 2B ajánlással javasolja az intenzív remisszió indukciós kezelésre alkalmas, kedvezőtlen citogenetikával rendelkező betegek, category 2A ajánlással rossz általános állapotú (IDH2 mutációval vagy anélkül) betegek esetében valamint posztremissziós kezelésként.

4.3.Orvosszakmai limitációk, valamint az elemzés alapját képező hatásossági adatok, a kérelmezett indikáció és a hazai finanszírozási környezet koherenciájának bemutatása

A terápiás területet ismertető szakmai irányelvek, szakirodalmi cikkek alapján a készítmény terápiás helye megítélhető, ugyanakkor jelenleg érvényes hazai szakmai irányelv és finanszírozási eljárásrend nem áll rendelkezésre. A készítmény hatóanyaga jelenleg Magyarországon egyedi méltányosság keretében érhető el, a bemutatott adatok alapján forgalma folyamatos.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1.Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az Azacitidine Stada társadalombiztosítási támogatási kérelméhez benyújtott egészség-gazdaságtani elemzésében a Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz hasonlította az Azacitidine Stada 25 mg/ml por szuszpenziós injekciót költség-minimalizáció keretében.

Az Azacitidine Stada forgalombahozatali engedélyezéséhez a Vidaza készítmény forgalombahozatali engedélyében szereplő klinikai vizsgálatok eredményeit használták fel. A Vidaza készítmény jelenleg társadalombiztosítási támogatásban nem részesül. A Kérelmező a komparátorválasztását azzal indokolta, hogy „A Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz gyógyszerkészítmény reguláris támogatásban nem részesül Magyarországon, de egyedi méltányosság keretében a forgalma folyamatos, illetve EMK keretében tb. támogatása

mára meghaladja az 1 milliárd forintot. Mindezek alapján a Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz gyógyszerkészítményt standard terápiának tekinthetjük a célzott indikációkban.”

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzéshez csatolt egy excelben összeállított költség-minimalizációs modellt, mely tartalmazza az Azacitidine Stada, valamint a Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekciók áralkulációját, az alkalmazási előírásuk alapján számított veszteség nélkül és veszteséget figyelembe vevő ampullák számát, a teljes terápiás költségek összehasonlítását és a kasszahatás számításokat.

5.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A finanszírozói nézőpontból készített költség-minimalizációs elemzésben felhasznált adatok a Vidaza és az Azacitidine Stada alkalmazási előírásából, valamint a NEAK publikus 2020. júliusi gyógyszertervezéséből és 2019. évi gyógyszerforgalmi adataiból származnak.

5.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a költség-minimalizációs elemzésében egy beteg 9 ciklus hosszú terápiájának költségeit hasonlította össze Azacitidine Stada, valamint Vidaza kezelés esetén.

Az Azacitidine Stada 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz és a Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmények azonos adagolással és terápiahosszal rendelkeznek.

A terápiás költségek összehasonlításakor két scenárióval számoltak: egyik esetben nem vették figyelembe az ampullánkénti veszteséget, míg a másik esetben figyelembe vették a veszteséget.

Egy Azacitidine Stada 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítménnyel kezelt beteg egy ciklusra eső terápiás költsége veszteség nélkül XXX Ft, veszteséggel XXX Ft, míg Vidaza készítmény esetén XXX Ft és XXX Ft.

Egy beteg 9 ciklusának terápiás költsége Azacitidine Stada kezelés esetén XXX Ft veszteség nélkül és XXX millió Ft veszteség esetén, míg Vidaza kezelés esetén XXX Ft és XXX Ft.

Mind a veszteséget figyelembe vevő, mind pedig az attól eltekintő esetben jelentős mértékben alacsonyabb az Azacitidine Stada egy betegre eső kezelési költsége, mint Vidaza terápia esetén.

5.4.Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A komparátornak választott Vidaza készítmény jelenleg nem rendelkezik társadalombiztosítási támogatással, csupán egyedi méltányosság keretében férhetnek hozzá a betegek. Jelenleg elérhető támogatott terápiákkal szemben nem történt összehasonlítás az egészség-gazdaságtani elemzésben.

Mind az Azacitidine Stada, mind a Vidaza készítmények adagolása számos bizonytalanságot hordoz magában az alkalmazandó hatóanyagmennyiség, valamint a ciklusok száma miatt, ezért az egy betegre eső kezelési költségek jelentősen eltérhetnek a bemutatott számításoktól.

A Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmény 2019.07-2020.06 közötti időszakban támogatásvolumen szerződéssel rendelkezett, amely szerint egy meghatározott határérték felett a forgalmazónak befizetési kötelezettsége van, ezért a Vidaza injekció valós ára eltérhet a modellben szerepeltetett ártól

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező becslése alapján a befogadás első három évében várható betegszám: 183 fő, 193 fő és 197 fő mind a négy indikációt együttesen figyelembe véve.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A kérelemhez csatolt költség-minimalizációs elemzésben az Azacitidine Stada és a Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmények egy betegre eső kezelési költségei kerültek összehasonlításra.

Az Azacitidine Stada 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmény kérelemben szereplő termelői ára 57.986 Ft, ami 64.603Ft bruttó fogyasztói árat jelent.

Mivel a Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmény nem rendelkezik társadalombiztosítási támogatással, azaz nincs a közfinanszírozás alapjául elfogadott publikus ára, ezért a Kérelmező a Vidaza készítmény ampulla árát a NEAK által, 2019-ben egyedi méltányosság keretében kifizetett támogatáskiáramlás (XXX) és 2019. évi dobozforgalom (9.735 ampulla) hányadosaként kalkulálta. A Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmény modellben alkalmazott bruttó fogyasztói ára XXX Ft lett.

Egy terápiás ciklus 7 nap kezelést jelent és egy betegre eső kezelési ciklusok medián száma 9, így az egy betegre eső terápiás költségek 9 ciklus kezelésének költségeit vetették össze. A terápiás költségek összehasonlításakor két scenárióval számoltak: egyik esetben nem vették figyelembe az ampullánkénti veszteséget, míg a másik esetben figyelembe vették a veszteséget.

Egy Azacitidine Stada 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítménnyel kezelt beteg egy ciklusra eső terápiás költsége veszteség nélkül XXX Ft, veszteséggel XXX Ft, míg Vidaza készítmény esetén XXX Ft és XXX Ft.

Egy beteg 9 ciklusának terápiás költsége Azacitidine Stada kezelés esetén XXX Ft veszteség nélkül és XXX Ft veszteség esetén, míg Vidaza kezelés esetén XXX Ft és XXX Ft.

Ampulla (db)	Azacitidine Stada	Vidaza	Különbség
-----------------	----------------------	--------	-----------

1 ampulla (100 mg) költsége		XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
1 ciklus kezelési költsége veszteség nélkül	9,45	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
1 ciklus kezelési költsége veszteséggel	14	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
9 ciklus kezelési költsége veszteség nélkül	85,05	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
9 ciklus kezelési költsége veszteséggel	126	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

forrás: kérelem alapján TEF szerkesztés

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a költségvetési hatás elemzése során az Azacitidine Stada kezelés költségeit vetette össze a Vidaza terápia költségeivel a becsült betegszám esetén 3 éves időtávon.

Mind a bruttó, mind a nettó költségvetési hatást kiszámolták az ampullaveszteséget figyelembe vevő esetben és a veszteségtől eltekintő esetben is.

Az Azacitidine Stada készítmény a Kérelmező által becsült betegszám kezelése esetén jelentkező bruttó költségvetési hatása ampulla veszteséggel nem számoló esetben XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft a befogadást követő években. A Vidaza terápia költségeihez képest ez XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft megtakarítást jelent a NEAK számára.

Az Azacitidine Stada készítmény a Kérelmező által becsült betegszám kezelése esetén jelentkező bruttó költségvetési hatása ampulla veszteséggel számoló esetben XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft a befogadást követő években. A Vidaza terápia költségeihez képest ez XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft megtakarítást jelent a NEAK számára.

7. Nemzetközi kitekintés

Az Azacitidine Stada készítménnyel kapcsolatban nem készült értékelés az áttekintett nemzetközi HTA irodáknál. Az originátor, Vidaza készítménnyel kapcsolatban a forgalombahozatalkor megjelölt és a később kibővített indikációban elérhető értékelések alapján myelodysplasiás szindróma (MDS), krónikus myelomonocytás leukaemia (CMML) 10 29% csontvelő blaszt sejttel, myeloproliferatív betegség nélkül és akut myeloid leukaemia (AML) 20 30% blaszttal és több sejtvonalat érintő dysplasiával terápiás javallatokban a HAS, NICE és SMC irodák támogatják (az SMC PAS-mel). A WHO osztályozása szerinti, 30% ot meghaladó csontvelői blasztsejt aránnyal járó AML esetében nem javasolják a készítmény támogatásba történő befogadását.

8. Konklúzió

Az azacitidin hatóanyag hatásosságának és biztonságosságának értékelésére végzett klinikai vizsgálatok alapján a MDS, CMML és AML (20-29% csontvelői blasztsejt arány) kezelésére alkalmazott azacitidin szignifikáns mértékben csökkenti a halálozás kockázatát, míg a 30% ot



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

meghaladó csontvelői blasztsejt aránnyal járó AML esetében a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. A terápia alkalmazása során jelentkező nemkívánatos hatások a kontroll karral összehasonlítva jól tolerálhatónak bizonyultak, a leggyakrabban haematológiai, gastrointestinalis és a beadás helyén jelentkező reakciókról számoltak be.

Az Azacitidine Stada 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmény egy betegre eső terápiás költsége jelentős mértékben alacsonyabb, mint az egyedi méltányosság keretében finanszírozott Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmény NEAK támogatáskiáramlási és forgalmi adatai alapján számított kezelési költsége.