

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Jaypirca 100 mg filmtabletta 28x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes támogatását kéri, új létesítésre javasolt indikációs ponton**, a következők szerint:

Monoterápiaként relabáló vagy refrakter krónikus lymphocytás leukaemia (chronic lymphocytic leukaemia, CLL) kezelésére olyan felnőtt betegeknél, akiket korábban BTK-gátlóval kezeltek.

A készítmény hatóanyaga az L01EL05 ATC-kódú **pirtobrutinib**, amely jelenleg normatív nullás támogatásban részesül.

A kérelmezett indikáció pontosan megegyezik az alkalmazási előírásban foglaltakkal:

„A Jaypirca monoterápiaként relabáló vagy refrakter krónikus lymphocytás leukaemia (chronic lymphocytic leukaemia, CLL) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiket korábban BTK-gátlóval kezeltek.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Relabáló vagy refrakter krónikus lymphocytás leukaemiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek, akiket korábban BTK-gátlóval kezeltek	Per os 200 mg pirtobrutinib naponta egyszer	venetoklax alapú kezelés (mono vagy venetoklax +rituximab kombináció) BTK-gátló kezelés (ibrutinib/akalabrutinib)	PFS, OS EFS, ORR, TTNT, PRO biztonságosság,
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Relabáló vagy refrakter krónikus lymphocytás leukaemiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek, akik korábban már BTK-gátlóval kezeltek	Per os 200 mg pirtobrutinib naponta egyszer	bendamusztin + rituximab (BR) kombináció* idelaliszib + rituximab (IdelaR)	PFS, OS EFS, ORR, TTNT, PRO biztonságosság,
Egészség-gazdaságtani	Relabáló vagy refrakter	Per os 200 mg pirtobrutinib naponta egyszer	bendamusztin + rituximab (BR) kombináció*	PFS, OS

elemzésben szereplő	krónikus lymphocytás leukaemiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek, akik korábban már BTK-gátlóval kezelték			EFS, ORR, TTNT, PRO biztonságosság
---------------------	---	--	--	------------------------------------

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján; *választott komparátor

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A CLL relapszusában alkalmazható kezelések megválasztása során a megelőző terápiát is figyelembe veszik, kemoimmunoterápia sikertelensége esetén mind Bruton-tirozin-kináz (BTK)-gátló, mind venetoklax alapú kezelés adható, a BTK-gátlók sikertelensége vagy intolerancia esetén másik BTK-gátló is megkísérélhető, míg BTK mutáció esetén venetoklax alapú terápiára érdemes váltani.

A leggyakrabban alkalmazott hatóanyagok az alábbiak:

- folyamatos kezelés BTK-gátlókkal: ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib;
- BTK-gátló alapú kombinációs kezelések: ibrutinib+bendamusztin+rituximab (BR);
- venetoklax+rituximab;
- venetoklax monoterápia (csak eredménytelen B sejt gátlás esetén, mutációtól függetlenül);
- idelalisib+rituximab vagy duvelisib (legalább 2 megelőző sikertelen kezelés esetén).

Az irányelvekben az ESMO 2024-es frissítése még nem nevesíti a pirtobrutinibet csak a csoportra hivatkozik (ebben az időben még a Jaypirca nem került bevezetésre):

Azoknál a betegeknél, akik két BTKi és egy BCL2i kezeléssel szemben is refrakternek bizonyultak, fontolóra lehet venni a PI3K-gátló idelalisib + rituximab terápiát, valamint klinikai vizsgálatok [III, B] vagy „compassionate use” keretében egy *nem kovalens BTKi terápiát*, ha rendelkezésre áll [III, A].

A 2025-ös NCCN ajánlásban már nevesítve szerepel:

A pirtobrutinib preferált terápiaként ajánlott del(17p)/TP53 mutációtól függetlenül a korábbi kovalens BTKi terápiával szemben intoleráns vagy a kovalens BTKi-re rezisztens betegek esetében (második vagy azt követő vonalakban).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A CLL kezelésére vonatkozó hazai irányelv vagy finanszírozási eljárásrend nem áll rendelkezésre.

CLL elsővonal: hazánkban tételes finanszírozással akalabrutinib mellett ibrutinib (7/b9), illetve, ha B sejt gátlás nem alkalmazható, venetoklax ±obinutuzumab (7/b13) adható. Célozható mutációt nem hordozó betegek esetében rituximab (7/b1), obinutuzumab (7/b8) és kemoimmunoterápiák is adhatók.

CLL másodikvonal: a kérelmezett indikációban a target terápiák közül jelenleg az akalabrutinib mellett ibrutinib (7/b12 pont), venetoklax±rituximab (7/b13. pont) támogatott. A venetoklax

monoterápia akkor adható, ha a B-sejt receptor jelút gátlás nem alkalmazható. Rituximab alapú kemoimmunterápiák szintén adhatók (7/b3).

CLL másod- és többedvonal: A target terápiák közül jelenleg az akalabrutinib mellett az ibrutinib (7/b9 és b12 pontok) és a venetoklax±rituximab (7/b13. pont) támogatott.

A venetoklax monoterápia akkor adható, ha a B-sejt receptor jelút gátlás nem alkalmazható vagy eredménytelen volt.

Rituximab alapú kemoimmunterápiák szintén adhatók (7/b3).

HBCS finanszírozás terhére kemoterápiák is adhatók. Az EÜ100 8/sz2 pont szerint támogatott a fludarabin, EÜ100 8/c ponton a bendamusztin.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a bendamusztin az alkalmazási előírása szerint csak a CLL első vonalas kezelésére adható.

A TéF felhívja a figyelmet, az ibrutinib és az akalabrutinib első vonalban csak magas rizikójú betegek (del(17p) vagy TP53 mutációt hordozók, vagy IGHV mutációt nem hordozók) számára támogatott (7/b9 pont). Relapszusban második szerként csak alacsony rizikójú betegeknek adható (7/b12), harmadik szerként nincs megkötés a mutációs státuszra vonatkozóban (7/b9).

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a bendamusztin és rituximab (BR) kombináció a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, azonban nem teljeskörű, az alábbi limitációkkal rendelkezik:

- a bendamusztin az alkalmazási előírása szerint csak a CLL első vonalas kezelésére adható.
- nem kerültek figyelembevételre a Magyarországon rendszerszinten támogatott másodvonalas vagy további terápiák (lásd 2.2 pont)

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Kérelmező szakértői véleményekre támaszkodva, valamint az egészséggazdaságtani elemzés részeként bemutatott *kasszahatás-elemzésében* figyelembe vesz egy harmad (többedvonalbeli) scenáriót és komparátorként bemutatja az alábbi terápiákkal való ár-összehasonlítást: venetoklax + rituximab, bendamusztin + rituximab, FCR kombináció (fludarabine + cyclophosphamide + bendamustin) valamint akalabrutinid Ezeket, mint lehetséges komparátorokat az orvosszakmai beadvány nem részletezi.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A Jaypirca hatásosságát a korábban BTK-gátlóval kezelt, CLL-ben szenvedő betegeknél egy randomizált, multicentrikus, nemzetközi, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos klinikai vizsgálatban (BRUIN CLL-321, 20020-as vizsgálat) értékelték. A vizsgálatba 238 olyan *CLL/SLL-ben szenvedő beteget vontak be, akiket korábban BTK-gátlóval kezeltek*. A betegeket 1:1 arányban randomizálták a betegségprogresszió vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig alkalmazott, napi egyszeri, orálisan adott, 200 mg Jaypirca-kezelésre, vagy a vizsgáló döntése alapján (Investigators choice/IC) az alábbiak valamelyikére:

- idelaliszibre és egy rituximab-készítményre (IdelaR)
- bendamusztrinra és egy rituximab-készítményre (BR)

A hatásosság értékelése a pirtobrutinib-monoterápia és a vizsgáló által választott kezelési módszer esetében megfigyelt progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) összehasonlításán alapult, a független vizsgálóbizottság (Independent Review Committee, IRC) értékelése alapján.

Összesen 238 beteget osztottak be véletlenszerűen a pirtobrutinib (n=119) vagy IC-t (n=119; IdelaR [n=82], BR [n=37]) tartalmazó karokra.

A vizsgálatban kitűzött elsődleges végpont 7,5 hónapos medián követési idő után teljesült. A progressziómentes túlélést (PFS-t) tekintve a pirtobrutinib superioritást mutatott az IdelaR/BR kombinációkkal szemben (HR: 0,58; 95% CI: 0,38-0,89; P = 0,0105).

17,2 hónapos medián követési idő után a PFS kockázati aránya (HR) 0,54 volt. ([95% CI, 0,39-0,75]; p= 0.0002), a PFS mediánja 14 hónap volt (95% CI, 11,2-16,6) a pirtobrutinib csoportban és 8,7 hónap (95% CI, 8,1-10,4) a IC csoportban.

Ugyanekkor a nem korrigált OS HR 1,09 volt ([95% CI, 0,68-1,75]; p=0.7202), és a 18-hónapos OS-arány 73,4% (95% CI, 63,9-80,7) volt a pirtobrutinib csoportban, és 70,8% (95% CI, 60,9 és 78,7 között) volt az IC csoportban. Az OS eredményeket nagymértékben befolyásolta a magas, 76%-os crossover arány.

A hatásossági eredményeket a 2. táblázat mutatja.

	Pirtobrutinib 200 mg naponta egyszer (n=119)	Vizsgáló által választott kezelési módszer: Idelaliszib és Rituximab vagy Bendamusztrin és Rituximab (n=119)
Progressziómentes túlélés^a		
Események száma, n	74 (62%)	79 (66%)
A betegség progressziója	60 (50%)	66 (55%)
Halálozás	14 (12%)	13 (11%)
Medián PFS (95%-os CI), hónap ^b	14,0 (11,2; 16,6)	8,7 (8,1; 10,4)
HR (95%-os CI) ^c	0,54 (0,39; 0,75)	
p-érték ^d	0,0002	

2. táblázat: Az IRC által értékelt hatásossági eredmények a korábban BTK-gátlóval kezelt CLL-es betegeknél – ITT-populáció

A következő terápiás vonalig vagy a beteg haláláig eltelt idő (TTNT) mediánja 24 hónap volt (95% CI, 17,8-29,7) a pirtobrutinib esetében, szemben a 10,9 hónappal (95% CI, 8,7-12,5) az IC karon (HR, 0,37 [95% CI, 0,25-0,52]).

A 17,2 hónap medián követési időnél, a kezeléssel járó ≥ 3 -as fokozatú nemkívánatos események (AE-k) alacsonyabbak voltak a pirtobrutinib (57,7%), mint az IC (73,4%) karon. Az AE miatti kezelés megszakítása 20 (17,2%) pirtobrutinibot kapó betegnél és 38 (34,9%) IC-t kapó betegnél történt.

Konklúzió: A pirtobrutinib javította a PFS-t és a TTNT-t, és kedvező tolerálhatóságot mutatott, az IdelaR/BR kombinációkkal szemben, az előzetesen BTK gátló kezelésben részesülő CLL/SLL-es betegeknél.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A relatív hatásosság megítélését célzó BRUIN CLL-321 klinikai vizsgálat eredményei alapján végezték.

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 pirtobrutinib terápia a bendamusztiin + rituximab terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés havi ciklusokban 20 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (67 éves) is figyelembe véve az élethosszig tartó időtávot meghaladóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, a BRUIN CLL-321 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a cBTKi, illetve cBTKi & BCL2i betegek alcsoportjára külön-külön.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatai a pirtobrutinib hatóanyagot és a bendamusztiin + rituximab kezelést is tartalmazó IC-t összevető BRUIN CLL-321 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 pirtobrutinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a bendamusztiin + rituximab komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. Ennek megfelelően a pirtobrutinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY), mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP egyszersében meghatározott küszöbértéke (7 878 170 Ft / QALY).

A többlet-egészségnyereség forrása a PFS állapotban eltöltött időből, míg a többletköltségek forrása a pirtobrutinib gyógyszer akvizíciós költségei. A kérelmezett terápiának nincs költséghatékony árszintje.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére hazai klinikusok véleményét használta fel, mely alapján a teljes kezelt betegszám a pirtobrutinib terápia esetében az első négy év végére rendre 5 fő kezelése várható másodvonásban. Harmadvonaltól 30 fő, 35 fő, 40 fő, és 45 fő kezelése várható pirtobrutinib terápiával.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező a költségvetési hatás elemzésben külön másod-, és harmadvonalra is elkészítette a számításait. A terápiás költségek becslése részben a költséghatékonysági elemzést megalapozó modellben becsült terápiás időtartamok, részben pedig az összehasonlításra kerülő eljárások alkalmazási előírása alapján történt. A teteles támogatásnak megfelelően bruttó nagykereskedelmi áron számolták el a gyógyszerakvizíciós költségeket, kivéve a bendamusztin terápiát. A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a publikus gyógyszertörzs, illetve a Kérelmező saját becslései. A költségvetési hatás modellezése során folyamatos betegbevonást alkalmaztak.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a pirtobrutinib terápia összegzett (2L és 3L+) bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft másod és harmadvonalban összesítve.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Hatásosságra/eredményességre vonatkozó bizonyítékok nagyfokú bizonytalanságot hordoznak a BRUIN CLL-321 klinikai vizsgálat „crossover”-ének OS-re gyakorolt potenciálisan jelentős hatása miatt. (Az OS eredményeket nagymértékben befolyásolta a magas, 76%-os effektív crossover arány).

A választott komparátor aránya a vizsgálatban 31.1% (37 beteg randomizáláskor).

A választott komparátorral szembeni BR alcsoportra vonatkozó eredmények nem kerültek bemutatásra.

A komparátor karon a medián OS-t nem érték el. A vizsgálat végső eredményei 2027-ben várhatóak.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Számszerűsíthető limitációk:

A hatásossági adatok alapjául szolgáló BRUIN CLL-321 klinikai vizsgálatban a medián követési idő 17,2 hónap volt, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 20 év, mely a betegek átlagéletkorát figyelembe véve az élethosszig tartó időtávot is meghaladja. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan. Az azonosított limitáció az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős.

A klinikailag plauzibilis görbék közül megvizsgáltuk a statisztikailag jobban illeszkedő Weibull eloszlás mentén is az eredmények változását mind a PFS, mind az OS görbékre vonatkozóan. Az azonosított limitáció az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős.

A pirtobrutinib terápiás hatásának csökkenését alapesetben nem modellezték le. Azt feltételezték, hogy a terápiás hatás állandó marad az alkalmazott időtávon. Tekintettel arra, hogy a pirtobrutinib terápia hatásossági adataira nem állnak rendelkezésre hosszú távú evidenciák, az azonosított limitáció az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős.

Az alapeseti beállítás szerint a progressziómentes hasznosság 0,814, mely magasabb, mint az általános populáció 0,774 hasznossági értéke a 60-69 évesek korosztályában (Sullivan et al; 2011). Az azonosított limitáció az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős.

A BIM-ben a bendamusztin adagolását hibásan határozták meg a bendamusztin + rituximab kombinációra vonatkozóan.

Nem számszerűsíthető limitációk:

A komparátorválasztás nem volt teljeskörű a költséghasznossági elemzésben, a Magyarországon rendszerszinten támogatott másodvonalas vagy további terápiákkal szembeni költséghatékonyság nem került bemutatásra. Az azonosított limitáció az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős.

A BRUIN CLL-321 klinikai vizsgálatban az OS számszerűleg jobb volt a pirtobrutinib karon, de az eredmények nem voltak statisztikailag szignifikánsak.

8. Nemzetközi kitekintés

A francia HAS még nem adott ki állásfoglalást a pirtobrutinib relabált-refrakter krónikus limfoid leukémiában történő alkalmazásának előnyéről, ugyanakkor egy 2025. május 16-án kelt döntésében nem javasolta a készítményhez való korai hozzáférést (early access denied)

A német IQWiG 2025.07.15-én kelt állásfoglalásában a pirtobrutinib klinikai előnyét a relabált-refrakter krónikus limfoid leukémiában nem találta igazoltnak. A G-BA 2025. júliusában született döntése az IQWiG javaslatát jóváhagyta, többletelőnyt a sem BTK-gátlóval sem Bcl2-gátlóval korábban kezelt betegek esetében nem állapított meg. A végső határozat 2025. októberében várható.

Az angol NICE 2025. szeptemberében elkezdte a Jaypirca értékelését a kérelmezett indikációban, ennek közzététele 2026. januárjában várható.

Az ír NCPE, a skót SMC, az amerikai ICER-REVIEW, a kanadai CDA-AMC a szakvélemény lezárásáig bezárólag nem adott ki állásfoglalást a pirtobrutinibról a jelen indikációban.

9. Konklúzió

A megjelölt indikációban jelenleg támogatott terápiák rendelkezésre állnak.

Kérelmezett terápia relatív hatásosságát és biztonságosságát csak a BRUIN CLL-321 klinikai vizsgálat IC IdeaR/BR karára vonatkozóan mutatta be, azonban az elmúlt években elérhető másod- vagy többedvonalas új terápiákkal szemben nem nyújtott be tudományos bizonyítékot.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a pirtobrutinib alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a bendamusztin + rituximab komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján a bendamusztin + rituximab komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A pirtobrutinib társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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

- a nem teljeskörű komparátorválasztás a költséghatékonysági elemzésben



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 442

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.hu

Web: <https://nngyk.gov.hu/>

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése lehet szükséges.

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