



Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Azacitidin Sandoz 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 **Azacitidin Sandoz 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz** készítmény hatóanyaga az **L01BC07** ATC kódú **azacitidin**, mely jelenleg **nem támogatott hatóanyag**.

A Kérelmező az **Azacitidin Sandoz 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 indikációs ponton elfogadható BNO kódok C**** megjelölésűek, ugyanakkor a mielodiszpláziás szindrómát a többi daganatos megbetegedéstől eltérően D46** kóddal jelölik.

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

„Az Azacitidin Sandoz a haemopoeticus őssejttranszplantációra (haematopoietic stem cell transplantation – HSCT) nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére javallott, a következő betegségek esetén:

- *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 Azacitidin Sandoz 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmény komparátorának a Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítményt választotta.

Az Azacitidin Sandoz forgalomba hozatali engedélyezéséhez a Vidaza készítmény forgalomba hozatali 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 forgalomba hozatali 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 a társadalombiztosítási támogatási kérelméhez benyújtott egészség-gazdaságtani elemzésében az Azacitidin Sandoz 25 mg/ml por szuszpenziós injekció terápiás költségeit a Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekció terápiás költségéhez hasonlította. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-minimalizációs elemzés (CMA), mely azonos hatásosságot és biztonságot feltételez a jelenleg egyedi méltányosság keretében kapható komparátor készítménnyel. A terápiás költségek bruttó fogyasztói áron kerülnek bemutatásra, Ft-ban számszerűsítve, az alkalmazási előírás szerinti adagolás alapján számítva. A választott elemzéstípus megfelelőnek tekinthető.

Az Azacitidin Sandoz forgalomba hozatali engedélyezéséhez a Vidaza készítmény forgalomba hozatali engedélyében szereplő klinikai vizsgálatok eredményeit használták fel. A Kérelmező a komparátorválasztását azzal indokolta, hogy a Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz gyógyszerkészítmény forgalma egyedi méltányosság keretében folyamatos és növekszik 2014 óta (már 50 főnél magasabb), valamint mindkét készítmény parenterális és azonos hatásereőségű.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A Kérelmező a finanszírozói nézőpontból készített költség-minimalizációs elemzésben a költségek meghatározásához a NEAK publikus, 2020-as dobozforgalmi adatait és a fogyasztói áron vett támogatás kiáramlást, illetve az alkalmazási előírásban rögzített dózizásokat vette alapul.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az elemzés során az egy betegre jutó, bruttó fogyasztói áron vett, 6 ciklusra vonatkoztatott terápiás költségeket hasonlították össze.

Az Azacitidin Sandoz 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, a vizsgált készítmények terápiás költségét a kezeléshez szükséges injekció szám és a kezeléshez szükséges mg mennyiség alapján is meghatározták.

Az Azacitidin Sandoz 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmény egy betegre jutó terápiás költsége a kezeléshez szükséges injekció szám alapján XXX Ft, a kezeléshez szükséges mg mennyiség alapján XXX Ft, míg a Vidaza készítmény esetén XXX Ft az első scenárióban és XXX Ft a másodikban.



A vizsgált készítmény egy betegre eső kezelési költsége mind a veszteséget figyelembe vevő, mind pedig az attól eltekintő esetben jelentős mértékben alacsonyabb, mint a Vidaza terápia esetén. Az első scenárióban XXX Ft-os, a második scenárióban pedig XXX Ft-os megtakarítást eredményez az Azacitidin Sandoz terápia.

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 Azacitidin Sandoz, 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 az adott technológiával való kezelésbe bevonható betegek számát éves szinten 250-300, havi szinten 100 betegszámmal határozta meg.

6.2.Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A kérelemhez csatolt költség-minimalizációs elemzésben az Azacitidin Sandoz és a Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmények egy betegre jutó kezelési költségeit hasonlították össze. A költségeket a NEAK publikus, 2020-as dobozforgalmi adatai és a fogyasztói áron vett támogatás kiáramlás, illetve az alkalmazási előírásban rögzített dozírozások alapján határozták meg. Az egy betegre jutó terápiás költségek bruttó fogyasztói áron kerülnek bemutatásra.

Az Azacitidin Sandoz 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmény kérelemben szereplő termelői ára XXX Ft, ami XXX Ft 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 bruttó fogyasztói árát a NEAK által, 2020-ben egyedi méltányosság keretében kifizetett támogatáskiáramlás (XXX Ft) és 2020. évi

dobozforgalom (1441 db) hányadosaként kalkulálta. Így 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 az egy betegre eső kezelési ciklusok száma az alkalmazási előírás alapján legalább 6, így 6 kezelési ciklus (6x28 nap) költségeit vetették össze. A terápiás költségek összehasonlításakor két scenárióval számoltak: egyik esetben a kezeléshez szükséges injekció számot, míg a másik esetben a kezeléshez szükséges mg mennyiséget vették figyelembe.

Egy betegre jutó terápiás költség az Azacitidin Sandoz kezelés esetén, 6 kezelési ciklusra vonatkoztatva XXX Ft veszteséggel és XXX Ft veszteség nélkül, míg Vidaza kezelés esetén XXX Ft és XXX Ft.

6.3.Költségvetési hatás

A Kérelmező a költségvetési hatás elemzése során az Azacitidin Sandoz kezelés költségeit vetette össze a Vidaza terápia költségeivel a várható dobozforgalmak alapján, a vizsgált 3 éves időtávra vonatkozóan (2021-2023). Mivel nem a várható betegszámokkal számoltak, így nem szükséges két scenárió elkülönítése a kezeléshez szükséges ampullák és a mg mennyiség alapján.

Mind a bruttó, mind a nettó költségvetési hatást számszerűsítették mindkét vizsgált készítmény esetében.

Az Azacitidin Sandoz készítmény befogadása esetén, a Kérelmező által becsült, várható dobozforgalmakat figyelembe véve: XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft bruttó költségvetési hatást idézhet elő a támogatói döntést követő 3 évben. A Kérelmező számításai szerint, a Vidaza terápia költségeihez képest XXX Ft megtakarítást eredményez a finanszírozónak, a feltételezett piaci átrendeződés miatt.

7. Nemzetközi kitekintés

Az áttekintett nemzetközi HTA irodák közül a HAS értékelt a készítményt, a Vidaza készítményhez képest nincs hozzáadott klinikai érték.

Az originátor, Vidaza készítménnyel kapcsolatban a forgalomba hozatala során 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 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 eredmények alapján megállapítható, hogy az Azacitidin Sandoz 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmény egy betegre jutó 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. A megtakarítás jelentős részét az újonnan terápiát kezdő betegek megszerzésével, majd terápián történő megtartásával érne el.

Amennyiben a finanszírozó alacsonyabb árszinteket ér el a tárgyalások során, a megtakarítás mértéke nagyobb lehet, mint az elemzésben szereplő nettó költségvetési hatás.