



Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

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

A Kérelmező az **Azacitidine Zentiva 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 **Azacitidine Zentiva 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Az Azacitidine Zentiva 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 Azacitidine Zentiva 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmény komparátorának a Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítményt választotta.

Az Azacitidine Zentiva 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 Azacitidine Zentiva 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 Azacitidine Zentiva forgalomba hozatali engedélyezéséhez a Vidaza készítmény forgalomba hozatali engedélyében szereplő klinikai vizsgálatok eredményeit használták fel. A Kérelmező a komparátorkiválasztását azzal indokolta, hogy a Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz gyógyszerkészítmény forgalma egyedi méltányosság keretében folyamatos és növekszik 2010 óta, az EMK-forgalmat vizsgálva a terápiára fordított támogatás-kiáramlás az utóbbi 3 évben XXX-XXX forint közötti volt, vagyis standard terápiának tekinthető.

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, 9 ciklusra vonatkoztatott terápiás költségeket hasonlították össze.

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

Az elemzés során ampullánkénti veszteség nélkül számszerűsítették a base case eredményeket ampullára, illetve teljes ciklushosszra vetítve.

Az Azacitidine Zentiva 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz készítmény egy betegre jutó, 9 kezelési ciklusra vonatkoztatott terápiás költsége ampulla veszteség nélkül XXX Ft, míg Vidaza készítmény esetén XXX Ft.

A vizsgált készítmény egy betegre eső kezelési költsége jelentős mértékben alacsonyabb, mint a Vidaza terápia esetén. Ampullánként XXX Ft-os, a teljes ciklusra vonatkoztatva pedig XXX Ft -os megtakarítást eredményez az Azacitidine Zentiva 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 Azacitidine Zentiva, 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 a befogadás és az azt követő első két évben 200, 200 és 200 főre becsülte.

6.2.Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A kérelemhez csatolt költség-minimalizációs elemzésben az Azacitidine Zentiva 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 Azacitidine Zentiva 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 (9 735 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 medián kezelési ciklusok száma 9, így 9 kezelési ciklus (9x28 nap) költségeit vetették össze. A terápiás költségek összehasonlításakor ampullánkénti veszteség nélkül számolták ki a base case eredményeket ampullára, illetve teljes ciklushosszra vetítve.

Egy betegre jutó terápiás költség az Azacitidine Zentiva kezelés esetén, 9 kezelési ciklusra vonatkoztatva XXX Ft veszteség nélkül, míg Vidaza kezelés esetén XXX Ft.

6.3.Költségvetési hatás

A Kérelmező a költségvetési hatás elemzése során az Azacitidine Zentiva kezelés költségeit vetette össze a Vidaza terápia költségeivel a becsült betegszámok esetében, a vizsgált 3 éves időtávra vonatkozóan (2021-2023).

Mind a bruttó, mind a nettó költségvetési hatást számszerűsítették mindkét vizsgált készítmény esetében, mindkét scenárióban, ampulla veszteséggel és anélkül.

Az Azacitidine Zentiva készítmény befogadása esetén, a Kérelmező által becsült, várható betegszámokat figyelembe véve, az ampulla veszteséggel együtt számolva: 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.

A második scenárióban az Azacitidine Zentiva készítmény bruttó költségvetési hatása, ampulla veszteség nélkül: XXX Ft a befogadást követő években. Tehát a vizsgált készítmény befogadása a Vidaza terápia költségeihez képest XXX Ft megtakarítást jelent a NEAK számára.

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 Azacitidine Zentiva 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 érné el.

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