

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

Az **Inrebic 100 mg kemény kapszula 120x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvétele. A kérelem a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatására irányul a következő **új, létesítésre javasolt indikációs ponton**:

„Az Inrebic olyan primer myelofibrosisban, polycythaemia vera utáni myelofibrosisban vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosisban szenvedő felnőttek betegséggel összefüggő splenomegaliájának vagy tüneteiknek kezelésére, akiket korábban ruxolitinibbel kezeltek.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01EJ02** ATC-kódú **fedratinib-dihidroklorid-monohidrát**, mely jelenleg nem támogatott.

Az Inrebic 100 mg kemény kapszula 120x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Az Inrebic olyan primer myelofibrosisban, polycythaemia vera utáni myelofibrosisban vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosisban szenvedő felnőttek betegséggel összefüggő splenomegaliájának vagy tüneteiknek kezelésére javallott, akik korábban nem kaptak Janus-asszociált kináz (JAK)-gátlót, vagy akiket korábban ruxolitinibbel kezeltek.”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Inrebic 100 mg kemény kapszula, 120x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Írország
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/20/1514/001
Forgalomba hozatal dátuma:	2021. február 8.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	ritka betegség elleni gyógyszer (orphan drug) ▼ fokozott felügyelet alatt álló hatóanyag
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2023.01.31-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2023.03.22-i véleményezési határidővel, amely 2023.02.20-ra módosult.

2. Előzmények

Az **Inrebic 100 mg kemény kapszula, 120x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem korábban már átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak (TéF) 210630/1 NEAK regisztrációs számmal 2021.07.05-i érkezési, valamint 2021.08.17-i véleményezési határidővel, illetve 220329/2 NEAK regisztrációs számmal 2022.04.04-i érkezési, valamint 2022.04.22-i véleményezési határidővel.

A korábbi kérelem a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött támogatását kérte a következő meglévő indikációs ponton:

EÜ100 8/c.

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

A készítmény **első** TÉB tárgyalására 2021.09.08-án került sor. A TÉB a készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő vételét nem támogatta:

„A Bizottság összegzése:

- *A terápiás területen jelenleg elérhető másik JAK-gátlóhoz képest a Tagozat véleménye szerint is terápiás alternatíva lenne, kedvezőbb mellékhatás profillal, több betegnek, illetve a ruxolitinib refrakter betegeknél is lehetne alkalmazni.*
- *Az OGYÉI TÉF által ismertetett aggályok és bizonytalanságok miatt a készítmény refrakter betegek körében azonban a költséghatékonysága nem alátámasztott. A kérelmezett, általános 8/c indikációs ponton a betegkör-szűkítés nem lehetséges.*
- *A rendelkezésre álló klinikai evidenciák egyelőre limitáltak.*
- *A kérelmezett indikációban és termelői áron (árszintje több mint duplája a támogatott JAK-gátlónak) nem javasolt a társadalombiztosítási támogatásba történő befogadása.*
- *A kérelem jelenleg nem felel meg a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászati segédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény 30. § (1) bekezdésében foglaltaknak, mivel az általunk használt adatbázis alapján csak 2 országban támogatott.”*

A készítmény **második** TÉB tárgyalására 2022.05.04-én került sor. A TÉB a készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő vételét feltételesen támogatta érdemi árkedvezmény mellett, az azonosított bizonytalansági tényezők kiküszöbölése esetén:

„A Bizottság összegzése:

- *A betegszám pontos meghatározása bizonytalanságot okoz a jelenleg Jakavi terápiában részesülő és erről a terápiáról esetlegesen lekerülő betegek száma miatt.*

A bizonytalansági tényezők, és a nemzetközi HTA intézetek által meghatározottak alapján nem indokolt az ár prémium. Amennyiben ugyanolyan nettó árszintű gyógyszerre kerülnének át a betegek, akkor finanszírozói szempontból megszűnne a bizonytalanság.

- *A kérelem jelenleg nem felel meg a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászati segédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény 30. § (1) bekezdésében foglaltaknak, mivel az általunk használt adatbázis alapján jelenleg csak 2 országban támogatott.”*

A jelenlegi beadvány a korábbi, 220329/2 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest a következő változtatásokat tartalmazza:

- A Kérelmező a támogatási kérelem 2.11-es pontja alatt a „*kiemelt, indikációhoz kötött támogatás*” kategória alatt a „*létesítésre javasolt indikáció*” alkategóriát jelölte meg, szemben a korábbi kérelemben szereplő „*meglévő támogatott indikáció, egészségügyi rendelkezés megjelölése, létesítésre javasolt indikáció*” alkategóriával (a Kérelmező ezt a benyújtott kísérőlevélben jelezte). A javasolt új indikáció a következő:
 - **EÜ 100:** „*Az Inrebic olyan primer myelofibrosisban, polycythaemia vera utáni myelofibrosisban vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosisban szenvedő felnőttek betegséggel összefüggő splenomegaliájának vagy tüneteiknek kezelésére, akiket korábban ruxolitinibbel kezeltek.*”
 - A jelenlegi kérelem csak a másodvonalas, ruxolitinibet követő kezelésre korlátozódik.
- Az alapeseti ICER értéke módosult (XXX Ft/QALY-ról XXX Ft/QALY-ra), tekintettel arra, hogy az Inrebic 100 mg kemény kapszula (fedratinib) termelői ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra módosult. A Kérelmező a kérelemhez benyújtott kísérőlevélben az ár változását nem indokolta, de a korábbi kérelemhez képest vett magasabb termelői árából előálló támogatás-kiáramlási többlet kompenzációjáról nyilatkozott (dobozvisszafizetés formájában). A Technológia-értékelő Főosztály a jelen kérelemben szereplő árajánlatnak a korábbi gazdasági modellbe történő beépítésével sikeresen reprodukálta a jelen kérelemhez készült egészség-gazdaságtani elemzés alapesetét (a költséghatékonysági modell egyéb változtatásokat nem tartalmaz). A frissített ICER alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, a többlet-egészségnyereség (1,43 QALY) függvényében meghatározott, orphan készítmények esetén releváns költséghatékonysági küszöbérték (18 936 669 Ft/QALY).
- Az ár változásával összhangban a Kérelmező frissítette a kasszahatásra vonatkozó becslését is. A jelen kérelemben szereplő árajánlat figyelembe vételével, a támogatási technikának megfelelő összegben számított bruttó támogatási kiáramlás a befogadó döntést követő négy évben XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft lenne (ebből XXX

Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft a fedratinib gyógyszerköltsége). A legjobb elérhető kezelés komparátor költségeit figyelembe vevő a nettó kasszahatás XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft lenne. A jelen kérelemben szereplő magasabb árajánlat miatt keletkező kiadási többlet XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft lenne, ugyanakkor a Kérelmező kísérőlevelében szereplő nyilatkozat alapján ez kompenzálásra kerülne.

A korábbi értékelésünkben jeleztük, hogy a **FREEDOM-2** (NCT03952039) fázis III, BAT kontrollált vizsgálat folyamatban van, a tanulmányt előreláthatólag 2025.06.23-án fejezik be (a készítmény engedélyezésének alapjául szolgáló JAKARTA-2 vizsgálat egykarú, fázis II. vizsgálat volt). A nyílt elrendezésű vizsgálatba DIPSS pontszám alapján olyan intermediar-2 és nagy rizikójú primer myelofibrosisban (PMF), post-essentialis thrombocythaemiában (post-ET-MF) vagy post-polycythemia verában (post-PV-MF) szenvedő felnőtteket válogattak be, akik előzetesen ruxolitinib kezelésben részesültek. Elsődleges hatásossági végpontként 6 ciklust követően lépválaszt ($\geq 35\%$ -os térfogatcsökkenés) adó betegek arányát értékelik. A tanulmány első adatzárása clinicaltrials.gov adatai alapján 2022. decemberében történt, az eredményekről publikusan elérhető forrásokban a Téf célzott irodalomkeresés során nem azonosított információt, illetve a Kérelmező sem mutatott be eredményeket a beadványban.

A korábbi értékelésünk óta megjelent az **NCCN** legfrissebb ajánlása (3.2022), melyben az előzőhöz képest az adott indikációt érintő lényegi változás nem történt. Magas kockázatú, több mint $50 \times 10^9/L$ trombocitaszámmal rendelkező és alloHSCT-re nem alkalmas betegek számára továbbra is klinikai vizsgálatban való részvétel, ruxolitinib (category 1) vagy fedratinib (category 1) kezelések ajánlottak elsővonalban. A terápiás válasz hiánya vagy megszűnése esetén egy korábban nem alkalmazott JAK-gátló javasolt másodvonalas kezelésre vagy klinikai vizsgálatban való részvétel.

A Téf által követett technológia-értékelő irodák honlapján a készítménnyel kapcsolatos új vélemény nem volt azonosítható (2023-02-10) a korábbi értékelésünk óta.

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

- A fedratinib rövid- és hosszú távú, közvetlen összehasonlításból származó relatív hatásosságra vonatkozó adatainak hiánya. A közvetlen összehasonlító vizsgálat jelenleg folyamatban van, a 2022. decemberi elsődleges adatzárás eredményei publikusan még nem elérhetők (2023-02-10).

Társadalombiztosítási támogatásba vétele esetén javasolt a rutinszerű kezelési körülmények közül származó eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése regiszter formájában. Egyidejűleg ugyancsak támogatásba vétel esetén ismételt technológia-értékelés javasolt a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatok megjelenésekor, azaz a FREEDOM-2 vizsgálat elsődleges eredményeinek közzétekor.

3. Konklúzió

A Kérelmező a korábbiakban kérelmezett, már meglévő indikációs pont helyett (EÜ100 8/c.) jelen kérelmében új, létesítésre javasolt indikációs pontot jelölt meg. Egyebekben a benyújtott kérelem és a mellékletei érdemben nem különböznek a 220329/2 NEAK regisztrációs számú 2022.04.04-i beadvánnyal és mellékleteivel. A Kérelmező kiegészítésként mellékelte egy kísérőlevelet, amelyben összefoglalta a kérelemmel kapcsolatban elvégzett változtatásokat, és nyilatkozott a jelen kérelemben szereplő magasabb termelői ár miatt előálló többletkiadás kompenzációjáról.

A változatlan formában benyújtott befogadási kérelem alapján nem értelmezhető a TéF korábbi véleményének módosítása. Tekintettel az eljárási folyamat sajátos jellemzőire, a TéF nem módosítja korábbi véleményét.

A TéF felhívja a figyelmet arra, hogy a kérelem változtatás nélküli újbóli benyújtása kerülendő gyakorlat. A kérelem ismételt benyújtása esetén javasolt figyelembe venni az OGYÉI publikus weblapján elérhető ajánlásgyűjtemény szempontjait.