

Nyilvános összefoglaló

1. A Kérelem tárgya

A kérelem az **Onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött (Eü100)** támogatását kéri a következő, létesítésre javasolt indikációs ponton:

„5-FU-val és LV-vel kombinálva a pancreas metasztatikus adenocarcinómájának kezelésére, olyan felnőtt betegeknél, akiknél a gemcitabin-alapú kezelés után a betegség progrediált.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01CE02 (korábban L01XX19)** ATC-kódú **irinotecan** (irinotecan-sucrosophat sóként, pegilált liposomal formában), mely **jelenleg nem támogatott**.

A **Onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz** készítmény alkalmazási előírásában szereplő, kérelem szempontjából releváns terápiás javallata a következő:

„Az ONIVYDE pegylated liposomal az alábbi betegségek kezelésére javallott:

- oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal (5-FU) és leukovorinnal (LV) kombinálva a pancreas metasztatikus adenocarcinómájában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére;*
- 5-FU-val és LV-vel kombinálva a pancreas metasztatikus adenocarcinómájának kezelésére, olyan felnőtt betegeknél, akiknél a gemcitabin-alapú kezelés után a betegség progrediált.”*

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	5-FU-val és LV-vel kombinálva a pancreas metasztatikus adenocarcinómáján ak kezelésére, olyan felnőtt betegeknél, akiknél a gemcitabin-alapú kezelés után a betegség progrediált.	marstacimab alkalmazási előírásának megfelelően	Alapeseti: 5-FU/LV Kiegészítő: FOLFOX	OS, PFS

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált NAPOLI-1	A vizsgálatban olyan felnőtt (>18 év) betegek vehettek részt, akiknél kórszövetten vagy cytológiai vizsgálat során ductalis adenocarcinomát igazoltak hasnyálmirigy eredettel és távoli áttéttel.	2 hetente 80mg/m ² nanoliposomal is irinotecan infúzió 90 perc alatt, majd 400 mg/m ² folsav 30 perc alatt, végül 2400 mg/m ² fluorouracil 46 óra alatt	200 mg/m ² folsav 30 perc alatt, majd 2000 mg/m ² fluorouracil 24 óra alatt 4 héten át hetente minden 6 hetes ciklusban	OS, PFS
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő Alapeset: NAPOLI-1 vizsgálat	A vizsgálatban olyan felnőtt (>18 év) betegek vehettek részt, akiknél kórszövetten vagy cytológiai vizsgálat során ductalis adenocarcinomát igazoltak hasnyálmirigy eredettel és távoli áttéttel.	2 hetente 80mg/m ² nanoliposomal is irinotecan infúzió 90 perc alatt, majd 400 mg/m ² folsav 30 perc alatt, végül 2400 mg/m ² fluorouracil 46 óra alatt	200 mg/m ² folsav 30 perc alatt, majd 2000 mg/m ² fluorouracil 24 óra alatt 4 héten át hetente minden 6 hetes ciklusban	OS, PFS

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban alkalmazható kezelési lehetőségek a fluoropirimidin alapú kemoterápiás protokollok, célzott kezelések az arra alkalmas jobb állapotú betegeknek és palliatív ellátás a rossz állapotú betegeknek.

A nemzetközi irányelvek (ESMO, NCCN) 2025-ben publikált irányelvei a kérelmezett kezelési kombinációt magas evidencia-szintek mellett ajánlják. Alternatív terápiás lehetőségként más fluoropirimidin alapú protokollokat (FOLFOX, OFF) javasol az ESMO, míg az NCCN inkább a gemcitabin alapú kezelés folytatását, célzott kezeléseket, vagy palliációt ajánl.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációhoz (BNO: C25) a Kemoterápiás Kézikönyvben 24 db, gemcitabin és fluoropirimidin-alapú protokoll rendelhető.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező egészséggazdaságtani elemzésében az 5-FU (fluorouracil) és LV (leucovorin – calcium folinate) kezelés az alapeseti komparátor terápia. Emellett az egészséggazdaságtani mellékletben alternatív komparátor kezelésnek jelölték meg a FOLFOX kemoterápiás protokollt további specifikáció nélkül.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek és a hazai támogatási rend figyelembevételével nem megfelelő. Az elmúlt 5 év hazai klinikai gyakorlatáról nem áll rendelkezésre szakirodalmi adat.

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

- komparátor terápiát a Kérelmező csupán az egészséggazdaságtani mellékletben jelölt meg,
- a választott alapeseti komparátor terápia indikáción túl alkalmazható (off-label),
- az alternatív komparátor és kiválasztásának indoklása nem került bemutatásra.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A Kérelmező nem mutatott be klinikai evidenciát a relatív hatásosságra vonatkozólag. Az egészséggazdaságtani melléklet a törzskönyvező vizsgálatot jelöli meg e célból.

A NAPOLI-1 vizsgálat egy Fázis III, kétkarú, multicentrumos, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat, melyet 417 olyan felnőtt (>18 év) beteg részvételével végeztek, akiknél kórszövetten vagy cytológiai vizsgálat során ductalis adenocarcinomát igazoltak hasnyálmirigy eredettel és távoli áttéttel. A beválasztási kritériumok közül kiemелendő a jó önellátó képesség (Karnofsky status ≥ 70).

Az elsődleges végpont a teljes túlélés (OS) volt, míg a fő másodlagos végpont a betegségmentes túlélés (PFS). Az elsődleges végpont eredménye, a medián OS a nal-IRI/5-FU/LV karon 6,1 hónap, míg az 5-FU/LV karon 4,2 hónap (HR: 0,67; 95% CI: 0,49 – 0,92; $p=0,012$). A fő másodlagos végpont eredménye, a medián PFS a nal-IRI/5-FU/LV karon 3,1 hónap, míg az 5-FU/LV karon 1,5 hónap (HR: 0,56; 95% CI: 0,41 – 0,75; $p=0,0001$). A vizsgálat során a leggyakoribb nem kívánatos események a gastrointestinalis rendszert érintették (hányás, hányinger, hasmenés). Az életminőségre vonatkozó eredmények a vizsgálat során nem mutattak jelentős eltérést.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a NAPOLI-1 vizsgálat mellett heterogén forrásokból származó adatok kerültek felhasználásra.

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 az ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrációjú diszperziós infúzióhoz készítmény alapesetben az önmagában adott 5-fluorouracil (5-FU) és leukovorin (LV) terápiával (Onivyde + 5-FU/LV) és a 5-FU/LV mint elsődleges komparátorral és a FOLFOX, mint másodlagos komparátorokkal került összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 5 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (63 éves) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, a NAPOLI-1 pivotális vizsgálat adataira épül az elsődleges komparátorral szemben.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben felhasznált hatásossági adatok a NAPOLI-1 vizsgálatból, míg az egyes állapotokhoz köthető hasznosságok a különböző irodalmi forrásokból származnak. Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a nanoliposzómás irinotekán (Nal-IRI) 4, hatóanyagot és a Onivyde, kombinációban 5-FU/LV-vel kezeléssel összevető NAPOLI-1 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 elsődleges egészség-gazdaságtani elemzés esetében az Onivyde + 5-FU/LV terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) szamszerűsít a 5-FU/LV komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 5 éves időtávon. Ennek megfelelően az Onivyde + 5-FU/LV terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP ritka betegség esetén háromszorosában meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

Az Onivyde + 5-FU/LV terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PF állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően az Onivyde gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX%.

A Kérelmező által készített másodlagos egészség-gazdaságtani elemzés az Onivyde + 5-FU/LV terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) szamszerűsít a FOLFOX komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 5 éves időtávon. Ennek megfelelően a Onivyde + 5-FU/LV terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP ritka betegség esetén háromszorosában meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

Az Onivyde + 5-FU/LV terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PF állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően az Onivyde gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám az Onivyde-kezelés esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX, XXX, XXX és XXX főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Onivyde listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, a terápia éves költsége XXX Ft. A komparátorok esetében az 5-FU/LV költsége XXX Ft, és a FOLFOX XXX Ft a hazai gyakorlatban.

2. táblázat: Az irinotekán gyógyszerkészítmény költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Költség/alkalom
ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz, 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

6.3. Költségvetési hatás

A Technológia-Értékelő Főosztály által várt, támogatott áron számított, a Onivyde terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az 5-FU/LV komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

Az elkészített elemzések eredményeit ugyan nem befolyásolja, de annak relevanciáját érintheti, hogy a Kérelmező a TÉF által javasolt és publikusan elérhető Strukturált Kérelmezői Sablon¹ helyett saját dokumentumsablont használt a klinikai és egészség-gazdaságtani elemzések elkészítéséhez. A Technológia-értékelő Főosztály kerülendő gyakorlatnak tartja a Strukturált Kérelmezői Sablontól eltérő dokumentumsablon használatát, mert az növeli az elemzések közötti heterogenitást.

A Technológia-Értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Kérelem jelentős tartalmi inkonzisztenciája a kritikai értékelési módszertan alkalmazását nehezíti.

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az orvosszakmai oldalon a pivotális vizsgálat bemutatása mellett a Kérelmező nem jelölt meg sem komparátor technológiát és relatív hatásosságra vonatkozó klinikai evidenciát.

Az egészséggazdaságtani mellékletben megjelölt komparátorválasztások az alábbi limitációkkal rendelkeznek:

- a választott alapeseti komparátor terápia indikáción túl alkalmazható (off-label),
- sem az alternatív komparátor, sem a kiválasztásának indoklása nem került bemutatásra,

- az alternatív komparátorhoz viszonyított relatív hatásosság megítéléséhez „feltételezett hazard-ratio”-kat használtak fel egy centrum valós klinikai gyakorlatán alapuló elemzés adataira alapozva.

A törzskönyvezés alapjául szolgáló NAPOLI-1 vizsgálat beválasztási kritériumai a kérelmezett indikáció szövegezésétől eltérnek a betegek önellátási képességét illetően.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy nem megfelelően történt a görbe illesztés. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a túlélési adatok extrapolációja nem a legmegfelelőbb eloszlásokkal történt; mely torzíthatja a túlélési görbéket és minden további ráépülő számítást. Ez egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy nem megfelelő az időtáv. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a megadott 5 éves időtáv nem tekinthető validnak, mivel a betegek XXX%-a 2 éven, XXX%-a 1 éven belül meghal. A túl hosszú időtáv nincs összhangban a túlélési adatokkal: a medián progressziómentes túlélés 2,9 hónap, a medián teljes túlélés pedig 5,3 hónap volt a NAPOLI-1 eredményeit figyelembe véve. Ez egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy relatív gyógyszerintenzitással számoltak. Az egészség-gazdaságtani elemzésben alkalmazott RDI-értékek nem felelnek meg a hazai finanszírozási gyakorlatnak kemoterápiák esetében, ahol HBCS alapon történik a finanszírozás, ami független attól, hogy a beteg mekkora dózist kap. Ez egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy estimated HR került alkalmazásra. Az egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő a FOLFOX terápiát az Onivide+5FU/LV - kezeléssel összekötő hazard ratio-k feltételezéseken alapulnak, ezáltal, nem bizonyított HR használata, ami nagy mértékben torzíthatja a túlélési kimeneteket és a költséghatékonysági eredményeket. A magyar egészséggazdaságtani irányelv előírja: a klinikai hatásosságot valós, bizonyítékon alapuló adatokkal kell alátámasztani. Ez nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Konklúzió

A NAPOLI-1 vizsgálaton alapuló többletelőny mértékének TEF által javasolt besorolása szerint nal-IRI/5-FU/LV hatóanyag mérsékelt mértékű klinikai többletelőnyt nyújt az 5-FU/LV komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető teljes túlélés (OS) végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A terápia nem kuratív. A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban kiemelendő, hogy standard irinotecan jelenleg nincs forgalomban. Azon célcsoport, akiknél jelenlegi terápiákhoz képest hiánypótló jellegű többletelőnyt nyújthat jelenleg nem definiált.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az Onivide + 5-FU/LV alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az elsődlegesnek tekintett 5-FU/LV és a másodlagos FOLFOX komparátorokkal szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján



megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján az elsődleges 5-FU/LV és a másodlagos FOLFOX komparátorokkal szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között komparátortól függően legalább XXX% - XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges az Onivyde költséghatékonyságának igazolásához. Az Onivyde társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.
