

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Jakavi 10 mg tabletta készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék kiemelt támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton: EÜ100 7/a.

„Transzplantált beteg részére az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatokban.”

A készítmény hatóanyaga, az L01EJ01 ATC-kódú ruxolitinib hatóanyag, mely jelenleg támogatott EÜ100 8/c. támogatási kategóriában.

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

A Jakavi 10 mg tabletta alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Myelofibrosis (MF)

A Jakavi primer myelofibrosisban (krónikus idiopathiás myelofibrosisként is ismert), polycythaemia vera utáni myelofibrosisban vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosisban szenvedő felnőtt betegek betegséggel összefüggő splenomegáliájának vagy tüneteiknek kezelésére javallott.

Polycythaemia vera (PV)

A Jakavi az olyan, polycythaemia verában szenvedő, felnőtt betegek kezelésére javallott, akik rezisztensek a hidroxüreára, vagy nem tolerálják azt.

Graft versus host betegség (GvHD)

A Jakavi olyan 12 éves és idősebb, akut graft versus host betegségben vagy krónikus graft versus host betegségben szenvedő betegek kezelésére javallott, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroidokra vagy egyéb szisztémás kezelésekre.

Jelen értékelés a krónikus graft versus host betegség indikációra vonatkozik.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	>12 éves alloSCT-n átesett, szteroid-refrakter és dependens cGVHD-ben szenvedő betegek	ruxolitinib 2x10 mg, + szteroid ± CNI	lokális protokoll alapján választott 2. vonalas cGVHD-terápia + szteroid ±CNI	ORR failure-free survival és tüneti javulás; OS, mellékhatások

Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	REACH3 trial populációja: 12 éves alloHSCT-n átesett, közepesen súlyos vagy súlyos SR és szteroid-dependens cGVHD-ben szenvedő betegek	ruxolitinib 2x10 mg, + szteroid ± CNI	10 lehetséges gyógyszer (BAT), standard kezelési rendben (RTX, ECP, IMA, MTX, MMF, EVE, SIR, IBR, INF, PEN) + szteroid ±CNI	1.vp.: a 24. hétre elért ORR; 2.vp.: medián failure-free survival és tüneti javulás; OS, mellékhatások
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő Krónikus GVHD	A REACH3 trial populációja (közepesen súlyos vagy súlyos szteroid refrakter vagy dependens cGVHD)	ruxolitinib 2x10 mg, + szteroid ± CNI	RUX helyett potenciálisan adható hazai komparátor kosár: RTX ECP SIR IBR + szteroid ±CNI	OS, Terápiás választ adók aránya, a terápiás válasz hossza. Mellékhatások okozta QALY csökkenés

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

Rövidítések: cGVHD=krónikus GVHD, SR-GVHD=szteroid-refrakter vagy dependens GVHD, CNI=kalcineurin inhibitor, ECP=extrakorporális fotoferezis, EVE=everolimus, IBR=ibrutinib, IMA=imatinib, INF=infliximab, MMF=mikofenolát mofetil, MTX=metotrexát, PEN=pentosztatin, RTX=rituximab, RUX=ruxolitinib, SIR=szirolimus

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban, a szteroid-refrakter vagy szteroid-dependens krónikus GVHD másodvonalas kezelésében nincs standard kezelési mód, nemzetközi irányelveken alapuló elérhető terápiás alternatíva, és csak a ruxolitinib engedélyezett ebben az indikációban. A választás a kevés klinikai vizsgálat bizonyítékain, a lokális tapasztalatokon, betegigényeken és az elérhető terápiás lehetőségeken alapulnak.

2.1.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A transzplantált betegeknél kialakuló GVHD megelőzésére és kezelésére az EÜ100 7/a ponton szereplő hatóanyagok (ciklosporin, takrolimus, everolimus, dexametazon, azatioprin, metil-prednizolon, mikofenolát mofetil, szirolimus, metotrexát) támogatottak.

A szteroid-refrakter és szteroid-dependens GVHD betegségek másodvonalbeli kezelésére nincs standard kezelés, engedélyezett és támogatott kezelési alternatíva.

Másodvonalas kezelésre egyedi méltányossági kérelem alapján ruxolitinibet kaphatnak, és a NEAK adatok alapján kapnak is a betegek.

3. Komparátorválasztás

A komparátorválasztás nem felel meg irányelvben leírt kritériumoknak. A hazai gyakorlatban a ruxolitinib a leggyakrabban alkalmazott, egyedi méltányosság alapján valószínűleg minden beteg számára hozzáférhető SR-cGVHD-ben; de a ruxolitinibbel kezelt betegek pontos aránya

nem ismert. A Kérelmező olyan terápiát választott komparátornak, ami leváltaná az alkalmazott ruxolitinib hatóanyagot, amennyiben a jövőben az nem lenne elérhető.

A Kérelmező szerint a ruxolitinib elérhetősége előtt alkalmazott hatóanyagok ún. „komparátor mixe” megfelel a korábban alkalmazott terápiának. Az egészség-gazdaságtani modellben alkalmazott „komparátor mixet” a Kérelmező szakértői becslések alapján alakította ki, de a forrást nem mellékelte.

A komparátorválasztás limitációkkal rendelkezik, de a bemutatott indoklás alapján elfogadható.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A glükokortikoid-refrakter ill. dependens krónikus GvHD kezelésére alkalmazott ruxolitinib hatásosságát 10, jelenleg ebben az indikációban általánosan alkalmazott hatóanyaggal hasonlították össze 12 éven felüli alloHSCT-n átesett betegeken a **REACH3** multicentrikus, randomizált, nyílt, fázis 3 vizsgálatban. A vizsgálatban 329 beteg vett részt, 165 a ruxolitinib és 164 a kontroll karon.

A **24. hétre elért ORR** elsődleges végponton a ruxolitinib szignifikánsan hatásosabb volt, mint a kontroll kezelés: a **ruxolitinib karon a betegek 49,7%-a, a kontroll karon pedig 25,6%-a** ért el teljes (komplett és parciális) választ; **OR: 2,99 (P<0,001)**. A kulcsfontosságú másodlagos végpontokon is hatásosabb volt a ruxolitinib, meghosszabbította a **medián failure-free survival-t**; a mFFS >18,6 (a mediánt még nem érték el) hónap versus 5,7 hónap volt; **HR:0,37; P<0,001**; emellett a tünetek mérséklésében is hatásosabb volt (**a tüneti skálán mért válasz** 24,2% vs 11,0%; **OR:2,62; P=0,001**). A 24. hétig észlelt leggyakoribb mellékhatás a thrombocytopenia (21,2% vs 14,6%), anaemia (29,1% vs 12,7%) volt. A CMV infekció előfordulásában nem volt különbség.

4.2. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatban a ruxolitinib a cGVHD-ben elérhető legjobb terápiákból álló komparátor kosárral direkt összehasonlítva annál hatásosabb volt; a krónikus GVHD 24 hetes ORR végpontjában szignifikáns többletelőny (OR:2,99; <0,001) igazolódott; és meghosszabbodott a terápiás kudarc mentes túlélés (HR:0,37; P<0,001) is. A teljes túlélési adatok éretlenek. A többletelőny mértéke a túlélési értékek éretlensége miatt nem ítélt meg.

A BAT terápiás kosárban szereplő hatóanyagok hatásosságáról ill. relatív hatásosságáról kevés jó minőségű klinikai vizsgálat áll rendelkezésre és azok eredményei heterogének.

A TéF számításai szerint az egy klinikai válaszhoz minimálisan kezelni szükséges betegszám (6 hónapnál értékelve) **4,15 személy** a komparátor technológiához viszonyítva. Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 63 fő beteget figyelembe véve évente 15 klinikai válasz nyerhető meg a 6. hónapnál értékelve.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a pivotális klinikai vizsgálat adatait használták fel.

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 Jakavi terápia alapesetben ruxolitinib, illetve BAT (Best Available Therapy – Legjobb Elérhető Terápia) komparátorral kerül összevetésre. A gazdasági

elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 hetes ciklusokban 10 éves időtávval számol.

A gazdasági elemzését REACH 3 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el krónikus betegek alcsoportjára.

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a ruxolitinit, és a BAT-ot összevető REACH 3 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.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a ruxolitinit terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,3355 QALY) és alacsonyabb várható költségeket XXX Ft) számszerűsít a BAT komparátorkosárral szemben az alapesetben bemutatott 10 éves időtávon. Ennek megfelelően a ruxolitinit terápia alapesetben számított ICER-e XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (8 515 887 Ft/QALY).

A ruxolitinit terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az objektív választ mutatók (ORR) állapotában eltöltött idő a komparátor karon várható többlet-költségek forrása pedig döntően a BAT gyógyszerkosár akvizíciós költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott szakértői becslést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám az akut GvHD terápia esetében (rendre 90%-os várható piaci részesedést számszerűsít mind a négy évre mindkét indikációban) az 1., 2., 3., és 4. év végére és 36,45,54,63 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a ruxolitinit listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft/doboz. A Kérelmező napi 2x10 mg adagolás mellett a ruxolitinit teljes terápiás költségét XXX Ft-ra becsülte. A BAT és a ruxolitinit gyógyszerköltségeit 3. és a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat Az összehasonlított gyógyszerkészítmények releváns költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	Egységár	Megosztás karon belül
Jakavi 10 mg filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft*	100%
Jakavi 5 mg filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft*	

Ruxience 100 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft*	35%
Extracorporalis fotoferezis (ECP)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft*	50%
Rapamune 1 mg bevont tabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft*	5%
Imbruvica 140 mg kemény kapszula	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft*	10%

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

*A Kérelmező által megjelölt tablettaár és kezelés ár az ECP esetében

3. táblázat A krónikus GvHD indikáció terápiás költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Ciklusonkénti költség	Éves terápiás költség
Jakavi 10 mg/5 mg, 56x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft*	XXX Ft*
BAT	NR	NR	XXX Ft*	XXX Ft*

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

*A Kérelmező és az alkalmazási előírás szerint megjelölt, valamint a modellben is felhasznált adagolás szerint, a modell alapján

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, ruxolitinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XX, XXX, XXX millió Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A BAT komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX, XXX millió Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A nyílt klinikai vizsgálat torzítási kockázatot jelent, főleg a szubjektív (mellékhatások, PRO) végpontok esetében. A torzítási kockázat csökkentésére a válaszokat standard kritériumok (NIH ajánlás) alapján értékelték. Hosszú távú hatásossági (OS, DOR) és biztonságossági eredmények még nem állnak rendelkezésre. Kevés 12-18 éves beteg vett részt a vizsgálatban.

A BAT terápiaként alkalmazott komparátorok hatásosságáról és relatív hatásosságáról kevés információ áll rendelkezésre. A BAT terápia összetételének változtatása, különösképpen az egészség-gazdaságtani modellben a komparátorkosárban szereplő hatóanyagok számának tízről négyre csökkentése tovább fokozza az egészségnyereség mértéke meghatározhatóságának bizonytalanságát.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező által megjelölt európai regiszter adatai szerint a felnőttek körében a GvHD-ban becsült 3 éves túlélési arány 50,5%. Ezen az időtávon a ruxolitinib nem megtakarító és nem költséghatékony a BAT

kezeléssel szemben. Ez a limitáció jól számszerűsíthető az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Jakavi befogadásával a költségvetési hatás szempontjából tényleges megtakarítás gyógyszerkasszában nem várható, ugyanis a BAT komparátorkosár egy feltételezett komparátor, mivel mindkét indikációban a bevett kezelési gyakorlat a ruxolitinib terápia, amely jelenleg egyedi méltányossági alapon kerül finanszírozásra.

Jól számszerűsíthető limitáció továbbá, hogy az ibrutinib és a rituximab esetén sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, melynek keretében az rituximab egységára alacsonyabb, mint a publikus listaár, az ibrutinib közbeszerzéssel előállt árszintje pedig megegyezik azzal. Ezt figyelembe véve a ruxolitinib költséghatékonysága az alapesethez képest romlik, de az ICER nem haladja meg a releváns küszöbértéket, azonban ezzel az árszinttel nem lesz az alapesetben megtakarító a ruxolitinib, ami megváltoztatja az egészséggazdaságtani konklúziót.

8. Nemzetközi kitekintés

A CADTH javasolja a támogatást, az engedélyezett indikációban, árcsökkentés mellett.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a ruxolitinib bizonytalan mértékű klinikai többletelőnyt nyújt a BAT 10 hatóanyagot tartalmazó terápiás kosár komparátorhoz viszonyítva, a relevánsnak tekinthető 24 hetes ORR, FFS és tüneti javulás végpontokon. Ezt közepes evidencia szintű, közepes torzítási kockázattal** jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény highly unmet medical need kielégítését célozza; mert a szteroid-refrakter és szteroid-dependens GVHD betegségek másodvonalbeli kezelésére nincs standard kezelés, engedélyezett és támogatott kezelési alternatíva.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a ruxolitinib alkalmazásával költségmegtakarítás és többlet-egészségnyereség számszerűsített a BAT komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a BAT komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékonny. A ruxolitinib társadalombiztosítási támogatásba vétele nem eredményezne megtakarítást, viszont a magyar piacról való kivonulása esetén többlettámogatás kiáramlást okozhat a finanszírozó részére.

Továbbá az ibrutinib és a rituximab esetén sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, melynek keretében az rituximab egységára alacsonyabb, mint a publikus listaár, az ibrutinib közbeszerzéssel előállt árszintje pedig megegyezik azzal. Ezt figyelembe véve a ruxolitinib költséghatékonysága az alapesethez képest romlik, de az ICER nem haladja meg a releváns küszöbértéket, azonban ezzel az árszinttel nem lesz az alapesetben megtakarító a ruxolitinib.