

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 splenomegaliájának 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 az akut 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 alloHSCT-n átesett, grade-II-IV szteroid refrakter vagy dependens akut GVHD-ben szenvedő betegek	ruxolitinib 2x10 mg + szteroid ± CNI	aGVHD-ben alkalmazott BAT + szteroid ± CNI	ORR, Tartós ORR, FFS, OS, mellékhatások

Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	REACH2 trial populációja: >12 éves alloHSCT-n átesett, grade-II-IV szteroid refrakter vagy dependens akut GVHD-ben szenvedő betegek; alcsoportok: GVHD grade (I vs. II vs. III)	ruxolitiniib 2x10 mg + szteroid ± CNI	BAT-9 lehetséges hatóanyag: ATG, ECP, MSC, MTX, MMF, EVE, SIR, ETA, INF + szteroid ± CNI	1.vp.: a 28. napra elért ORR; 2.vp.: tartós (az 56. napig tartó) ORR, FFS, mellékhatások
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	REACH2 trial populációja	ruxolitiniib 2x10 mg + szteroid ± CNI	ATG ECP ETA INF + szteroid ± CNI	OS, Terápiás választ adók aránya, a terápiás válasz hossza. Mellékhatások okozta QALY csökkenés

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

Rövidítések: aGVHD=akut GVHD, BAT=best available therapy, ORR=overall response rate, FFS=failure-free survival, OS=overall survival, CNI=kalcineurin inhibitor, ATG=anti-thymocyt globulin, ECP=extrakorporális fotoferezis, ETA=etanercept, EVE=everolimusz, INF=infliximab, MSC=meseenchymal stromal cells, MMF=mikofenolát mofetil, MTX=metotrexát, RUX=ruxolitiniib

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 akut GVHD másodvonalas kezelésében nincs standard kezelési mód, nemzetközi irányelveken alapuló elérhető terápiás alternatíva, és csak a ruxolitiniib és anti-thymocyt globulin engedélyezett az indikációban. A választás a kevés klinikai vizsgálat bizonyítékain, a lokális tapasztalatokon, betegigényeken és az elérhető terápiás lehetőségeken alapul. Ezek alapján a másodvonalban adható kezelések a ruxolitiniib, anti-thymocyt globulin, extrakorporális fotoferezis, és off-label kezelések, mint a mesenchymális stromális sejterápia, metotrexát, mikofenolát mofetil, szilolimusz, everolimusz, etanercept és infliximab.

2.2. 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, everolimusz, dexametazon, azatioprin, metil-prednizolon, mikofenolát mofetil, szilolimusz, metotrexát) támogatottak. A szteroid-refrakter akut és krónikus GVHD kezelésére nem áll rendelkezésre támogatott terápia.

3. Komparátorválasztás

A komparátorválasztás nem felel meg az irányelvben leírt kritériumoknak. A hazai gyakorlatban a ruxolitiniib a leggyakrabban alkalmazott, egyedi méltányosság alapján valószínűleg minden beteg számára hozzáférhető SR-aGVHD-ben; de a ruxolitiniibbel kezelt GVHD-ben szenvedő betegek pontos aránya nem ismert. A Kérelmező olyan terápiát választott komparátornak, ami leváltaná az alkalmazott ruxolitiniib 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 (szakvéleményt) nem mellékelte.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A szteroid-rezisztens akut GvHD (SR-aGvHD) kezelésére alkalmazott ruxolitinib hatásosságát 9, jelenleg ebben az indikációban általánosan alkalmazott hatóanyaggal hasonlították össze 12 éven felüli alloHSCT-n átesett betegeken a **REACH2** multicentrikus, randomizált, nyílt, fázis 3 vizsgálatban. A vizsgálatban 309 beteg vett részt, 154 a ruxolitinib és 155 a kontroll karon. A medián követési idő 5,04 (0,03-24,2) hónap ill. 3,58 (0,03-23,62) hónap volt.

Az **elsődleges végpont a 28. napra elért ORR** volt, ami a ruxolitinib karon **62%**, a kontroll karon pedig **39%** volt; **OR: 2,64 (95% CI, 1,65 4,22; P<0,001)**. A **tartós, a 28. napra elért és 56. napig fennmaradó ORR** is magasabb volt a ruxolitinib karon; **OR:2,38 (95% CI,1,43 3,94; P<0,001)**. A válasz elvesztésének becsült kumulatív incidenciája 6 hónapnál a ruxolitinib karon 10%, a kontroll karon 39% volt. A mFFS a ruxolitinib karon jelentősen hosszabb volt, 5,0 hónap míg a kontroll karon 1,0 hónap, a terápiás kudarc hazard aránya 0,46 (95% CI, 0,35, 0,60). A mOS 11,1 hónap versus 6,5 hónap volt; HR:0,83, (95% CI, 0,60 1,15). A 28. napig észlelt leggyakoribb mellékhatás a thrombocytopenia (33% vs 18%), anaemia és CMV infekció volt.

4.2. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatban a ruxolitinib hatásosabb volt, mint a direkt összehasonlításban alkalmazott komparátor kosár, az aGvHD 28 napos ORR végpontjában jelentős és szignifikáns többletelőny igazolódott; és a tartós válaszarány is nagyobb volt a ruxolitinib karon. A becsült FFS a ruxolitinib karon hosszabb volt. A többletelőny mértéke a túlélési adatok éretlensége miatt nem értékelhető.

A TéF számításai szerint az egy klinikai 28. napon megjelenő válaszhoz minimálisan kezelni szükséges betegszám **4,35 személy** a komparátor technológiához viszonyítva. Az éves maximálisan kezelni tervezett 54 fő betegszámot figyelembe véve évente 12-13 válasz érhető el ahhoz képest, mintha a betegeket a komparátorral kezeltük volna.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a REACH2 vizsgálat eredményeit 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 5 éves időtávval.

A REACH 2 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el az akut, illetve krónikus betegek al csoportjára külön-külön.

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a ruxolitinib, és a BAT-ot összevető REACH 2 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 ruxolitinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,1992 QALY) és alacsonyabb várható költségeket XXX Ft) számszerűsít a BAT komparátorkosárral szemben az alapesetben bemutatott 5 éves időtávon. Ennek megfelelően a ruxolitinib 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 ruxolitinib 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 az 1., 2., 3., és 4. év végére 27, 36, 45 és 54 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a ruxolitinib listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A Kérelmező napi 2x10 mg adagolás mellett a ruxolitinib teljes terápiás költségét akut GvHD indikációban XXX Ft-ra, becsülte. A BAT és a ruxolitinib gyógyszerköltségeit a 2. és a 3. 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	
Thymoglobulin 25 mg por oldatos infúzióhoz 1x injekciós üvegben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	1%
Extracorporalis fotoferezis (ECP)	-	-	-	-	XXX Ft	55%
Zessly 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	15%
Benepali 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	29%

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

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

3. táblázat Az összehasonlításra kerülő gyógykészítmények 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: TÉF 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, XXX, 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 klinikai válaszokat standard kritériumok alapján értékelték. Kevés serdülőkorú vett részt a vizsgálatban.

Hosszú távú hatásossági és biztonságossági eredmények még nem állnak rendelkezésre.

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

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés egyik 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.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az alapeseti időtáv megfelelő bizonyítékok hiányában, a klinikai vizsgálat adatainak extrapolációja miatt, valamint a GvHD betegség magas halálozási aránya okán bizonytalansági faktornak tekinthető.

8. Nemzetközi kitekintés

A CADTH javasolja a ruxolitinib támogatását aGVHD-ben, az engedélyezett indikációban, árcsökkentés mellett. A NICE, SMC és IQWiG nem értékelt a ruxolitinibet ebben az indikációban.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a ruxolitinib hatóanyag bizonytalan mértékű** klinikai többletelőnyt nyújt a **BAT komparátor kosárhoz** viszonyítva, a relevánsnak tekinthető **ORR és tartós ORR végpont**on. 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 SR-GvHD betegségek másodvonalbeli kezelésére nincs elérhető, 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 költséghatékony. A ruxolitinib társadalombiztosítási támogatásba vétele nem egyértelműen eredményezne

többlet megtakarítást, viszont a magyar piacról való kivonulása esetén többlettámogatás kiáramlást okozhat a finanszírozó részére.