

Vezetői összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Piqray 150 mg.filmtabletta, 56x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul. A készítmény folyamatos szakorvosi felügyelet mellett alkalmazható gyógyszer.

A Kérelmező a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton:

„EÜ100 8/c.: Rosszindulatú daganatos betegségek, az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatokban.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01XX65** ATC-kódú **alpelisib**, mely jelenleg nem támogatott.

A **Piqray** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Piqray, fulvestranttal kombinálva, a hormonreceptor- (HR-)pozitív, humán epidermalis növekedési faktor-receptor 2- (HER2)-negatív, PIK3CA-mutációt mutató, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére javallott postmenopausában lévő nőknél, illetve férfiaknál, a betegség monoterápiás endokrinkezelés utáni progresszióját követően.”

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
HR+, HER2-, PIK3CA-mutációt mutató, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák postmenopausában lévő nőknél, illetve férfiaknál, a betegség monoterápiás endokrinkezelés utáni progresszióját követően	300 mg alpelisib (2 × 150 mg filmtabletta), naponta egyszer bevéve, folyamatos kezelésként fulvestranttal kombinálva	Ribociclib Abemaciclib Everolimus Palbociclib	A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a progressziómentes túlélést (PFS) és amennyiben rendelkezésre állt a teljes túlélést (OS) vette alapul.

Forrás: TéF saját összeállítása a benyújtott elemzés

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban elérhető első- és másodvonalban alkalmazható célzott terápiás alternatívák a CDK4/6-gátlók – palbociclib, abemaciclib, ribociclib; valamint másodvonalban ajánlott mTOR-gátló everolimus.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg elérhető terápiás alternatívák Eü100 támogatási kategóriában érhetők el és a PIK3-CA-mutációs státusz meghatározásának diagnosztikus többlete nélkül alkalmazhatók.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a CDK4/6 gátlókat (Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib) választotta komparátor terápiának.

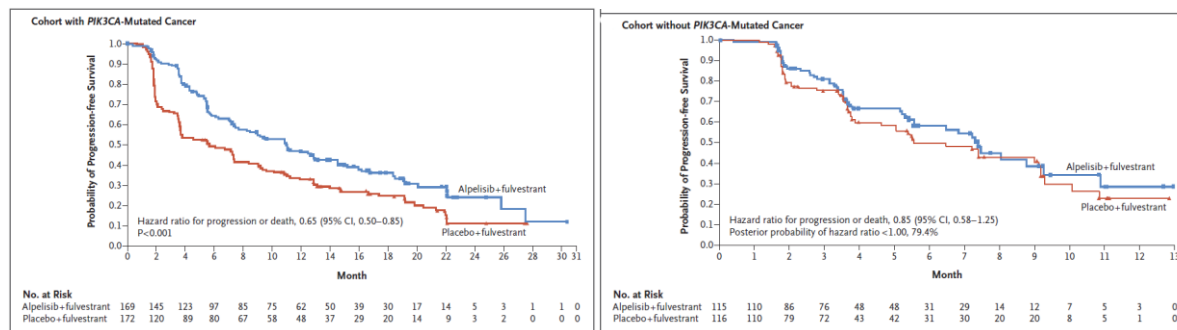
A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, azonban nem teljeskörű. Az mTOR-gátló everolimus teljes túlélés adatokra hivatkozva nem került a komparátorok közé a költséghasznossági elemzésben.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív. A palliatív kezelés célja az életminőség fenntartása és a progresszió lassítása.

A készítmény hatásosságát és biztonságosságát egy SOLAR-1 elnevezésű, randomizált (2:1), placebo-kontrollált, kettős-vak, fázis III klinikai vizsgálatban értékelték, melyet 572 fő bevonásával végeztek nemzetközi szinten. A készítmény a placebohoz képest szignifikáns mértékben növelte a progressziómentes túlélést a PIK3-CA mutációt hordozó populációban, azonban nem kívánatos hatásai szupportív terápiát és szoros kontrollt igényelnek.



4.2. Relatív hatásosság

A készítmény és a komparátorai közt direkt összehasonlító vizsgálat célzott irodalomkutatás során nem érhető el.

A **Kérelmező** által 2020-ban összeállított, nem publikált hálózatos meta-analízis benyújtott „draft” szerint mind PFS, mind OS tekintetében CDK4/6 gátló kezelés bizonyult a leghatásosabb kezelésnek fulvestranttal kombinálva.

Az ESMO 2020-ban rendezett konferenciáján a kérelmezett indikációban az alpelisib everolimussal került összehasonlításra indirekt módon, mely szerint az alpelisib statisztikailag és klinikailag is szignifikáns mértékben javíthatja a progressziómentes túlélést az everolimusszal szemben, ugyanakkor a konklúziót az elemzésbe bevonható kis létszám limitálja.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ESMO és az NCCN a kérelmezett indikációban a SOLAR-1 elnevezésű klinikai vizsgálat eredményei alapján erős evidencia-szintekkel ajánlja másodvonalas jelleggel.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

A kérelmezett gyógyszerkészítménynek 3 kiszerelése került támogatási kérelem alá. A Piqray készítmények termelői ára nem különbözik egymástól. Az alpelisib terápia esetén a mellékhatások tolerálhatatlansága miatt az alkalmazási előírat két dózis csökkentő lépést határoz meg (2x150mg, 50 mg+200 mg, 200mg). A kérelmezett hatáserősségek ezen dóziscsökkentő lépéseket kívánják lefedni.

Minden összehasonlított technológia tartalmaz fulvestrant kezelést. A **Kérelmező** a kérelem során DOT forgalommal súlyozott átlagos költséget határozott meg (XXXFt/28 nap).

A komparátor technológiák palbociclib, abemaciclib és ribociclib gyógyszerek napi terápiás költségei az alkalmazási előírásnak megfelelően kerülnek bemutatásra.

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

Az egészség-gazdaságtani elemzésben Piqray terápia komparátorai a CDK 4/6 inhibitor gyógyszer családba tartozó palbociclib, ribociclib és abemaciclib hatóanyagok (fulvestrant terápiával kombinálva). Mivel nem áll rendelkezésre a komparátor technológiákkal direkt összehasonlító klinikai vizsgálat, ezért a **Kérelmező** indirekt összehasonlítási módszertant választott a Piqray egészség-gazdaságtani teljesítményének felmérése céljából.

Az elemzés időtávja alapesetben 15 év, melyet a **Kérelmező** élethossziglani időtávnak tekint az indikációból kifolyólag.

A modell egy három egészségi állapotot tartalmazó particionált túlélési modell, mely a költségeket Ft-ban, az egészségnyereséget pedig életminőséggel korrigált életevekben (quality adjusted life year, QALY) számszerűsíti, így típusát tekintve költség-hasznossági elemzésnek tekinthető.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az alpelisib plusz fulvestrant terápia fulvestrant monoterápiával való összehasonlításának alapja a SOLAR-1 vizsgálat közvetlen túlélési adatai. A komparátorok esetében a fulvestrant monoterápiával (és ezáltal indirekt módon az alpelisib+fulvestrant terápiával) történő összehasonlítás egy hálózatos metaanalízisből származó házárd arányok felhasználásával történik.

A hálózatos metaanalízisben felhasznált adatok egy szisztematikus irodalomkeresésből származnak. Összesen 357 publikáció került azonosításra 37 különböző vizsgálatra vonatkozóan. Ezen vizsgálatok részletes áttekintését követően 8 olyan vizsgálat került azonosításra, amelyekben a SOLAR-1 vizsgálat teljes populációjára vonatkozó jellemzőkkel rendelkező betegek vettek részt (SOLAR-1, PALOMA-3, BOLERO-2, BOLERO-6, MONALEESA-3, MONARCH-2, SoFEA és CONFIRM vizsgálatok).

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeinek bemutatásakor az alpelisib+fulvestrant és a komparátor karokra külön-külön megtörtént a költségek és az egészségnyereség becslése is. Az elemzés magasabb költségek mellett **mérsékelt többlet-egészségnyereséget számszerűsít** az alpelisib+fulvestrant kezelés javára 15 éves időtávon, a bemutatott inkrementális **költséghatékonysági hányados pedig alapesetben az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték felett van.** Alapesetben a komparátor technológiák házárd arányai feltételezés szerűen megegyeznek a ribociclib+fulvestrant kar házárd arányával, ezért az inkrementális egészségnyereségek nem különböznek egymástól.

Az **azonosított bizonytalansági tényezők** közül legjelentősebbek a következők: alkalmazott házárdok megfelelősége, hálózatos metaanalízis populációinak eltérősége, ellentmondás a hálózatos metaanalízis eredménye és a modell eredményei között, valamint a komparátorválasztás megfelelősége, **amelyek módosíthatják az inkrementális költséghatékonysági hányados értékét,** de az elvégzett elemzések alapján nem valószínű, hogy befolyásolják az alapesetben kapható költséghatékonysági konklúziót.

Az egészség-gazdaságtani modell (és ennél fogva az erre alapozott egészség-gazdaságtani elemzés) **döntés-előkészítési célú felhasználását az értékelésben részletezett limitációk nehezítik.**

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a potenciálisan alpelisib+fulvestrant kezelésbe vonható betegek számát évi 276-278-280 főben határozza meg a befogadást követő 3 naptári évben. A költségvetési hatás számításoknál az alpelisib piaci felfutását figyelembe véve 20, 40, 70 beteg egy éves kezelését feltételezi.

A **Technológia-értékelő Főosztály** megjegyzi, hogy a **Technológia-értékelő Főosztály** NEAK adatkérése alapján nem kizárható, hogy magasabb a kezelésbe vonható betegek száma, mint a **Kérelmező** által becsült.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező a költségvetési hatásbecslés során felhasznált terápiás költségeit a következő táblázat tartalmazza. Az éves terápiás költségek számításánál a Kérelmező az alkalmazási előírást figyelembe vette. A fulvestrant havi terápiás költség számításnál DOT forgalmi súlyozott átlagot számolt.

6.3. Költségvetési hatás

A kezelésbe vonható betegek alpelisib+fulvestrant terápiája esetén a következő 3 költségvetési évre (piaci felfutást figyelembe véve) a **bruttó költségvetési hatás XXX – XXX – XXX millió forint**. Abban az esetben, ha ugyanezen betegeket a komparátor technológiák felhasználásával kezelik, akkor a költségvetési hatás XXX – XXX – XXX millió forintnak adódik. Az alpelisib+fulvestrant terápia használata **XXX – XXX – XXX millió nettó költségvetési hatást** eredményez.

A **Technológia-értékelő Főosztály** megjegyzi, hogy alpelisib+fulvestrant kezelés **betegenként átlagosan XXX millió többletkiadást** jelent a finanszírozónak a **Kérelmező** számításai szerint.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A készítmény fokozott felügyelet alatt áll.

A készítménnyel klinikai gyakorlat jelenleg nem áll rendelkezésre.

Az elérhető hazai, Egészségügyi Minisztérium által kiadott szakmai irányelv 2012-ban hatályát veszítette. A 2020 augusztusában megrendezett Emlő Konszenzus Konferencia alapján megfogalmazott szakmai irányelvben sem a kérelmezett készítmény, sem a PIK3-CA mutációs státusz-meghatározás nem szerepel.

A **Kérelmező** a költséghasznossági elemzésében a komparátornak minősülő, szintén másodvonalas kezelésként alkalmazott mTOR-gátló everolimus készítményt nem vette figyelembe teljes túlélés (OS) adatokra hivatkozva. Ez az alpelisib súlyos nem kívánatos hatásainak magasabb incidenciájának, azok kezelésének, valamint terápiás hatásának PIK3-CA-mutációt hordozókra való limitációjának összességét tekintve megkérdőjelezhető.

A kérelmezett készítmény alkalmazásának feltételeként egy molekuláris diagnosztikai módszer (PIK3-CA-mutáció kimutatás) rutin-szerűvé tétele szükséges, melynek helye a hazai támogatási rendben jelenleg bizonytalan.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja, **hogy az alkalmazott hazárdok ellentmondásosak a metaanalízis eredményeivel.** A kérelem csatolmányaként beadott hálózatos metaanalízis eredményei az abemaciclib és palbociclib kombinációs terápiák esetében alacsonyabb hazárd arányokat publikál mind PFS mind OS tekintetében, azaz nem állapít meg többletelőnyt alpelisib javára (részletesen bemutatva 3.4.2 fejezet). **A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet,** hogy a származtatott többlet-egészségnyereség forrása a ribociclib kezelés hazárd arányainak a felhasználásából származik (a modell egységes hazárd arányokat feltételez minden komparátor esetén).

Jelentős limitáció, **hogy az indirekt összehasonlítás alapjául szolgáló hálózatos metaanalízis populációja jelentős heterogenitással bír, ami a betegcsoport egészségi állapotaival kapcsolatos** (HER2 státusz, PIK3CA mutáció vagy menopauza státusz). Ezzel a megállapítással **a Kérelmező egyetért** és felhívja a figyelmet, arra, hogy a különbségek okozhatnak torzítást az ITC eredményeiben, mivel befolyásolhatják a terápiás hatást azon terápiák esetén, amelyekre nem áll rendelkezésre alcsoport adat.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE 2020 októberében felfüggesztette értékelését, mivel a cég nem nyújtott be evidenciát. Az IQWIG testülete menopauzán átesett nők esetében kismértékű, férfiak esetében nem állapított meg hozzáadott értéket.

A HAS, az SMC, az NCPE és CADTH szervezetének oldalán nem érhető el adat a kérelmezett készítményre vonatkozóan.

9. Konklúzió

A kérelmezett készítmény új terápiás lehetőséget jelent a célcsoportban, azonban a rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia többlet-előnye nem bizonyított az összes komparátorral szemben.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt /a hatásosságra és/ biztonságosságra vonatkozó új adatok megjelenésével az akkori legfrissebb evidenciák felhasználásával. A kérelmezett készítmény új terápiás lehetőséget jelent a célcsoportban, azonban a rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia többlet-előnye nem bizonyított az összes komparátorral szemben.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt /a hatásosságra és/ biztonságosságra vonatkozó új adatok megjelenésével az akkori legfrissebb evidenciák felhasználásával

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeinek bemutatásakor az alpelisib+fulvestrant és a komparátor karokra külön-külön megtörtént a költségek és az egészségnyereség becslése is.



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu;

teiadmin@ogyei.gov.hu

Web: www.ogyei.gov.hu

Az elemzés magasabb költségek mellett **mérsékelt többlet-egészségnyereséget számszerűsít** az alpelisib+fulvestrant kezelés javára 15 éves időtávon, a bemutatott inkrementális **költséghatékonysági hányados pedig alapesetben az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték felett van.**

Az **azonosított bizonytalansági tényezők** közül legjelentősebbek a következők: alkalmazott házárdok megfelelősége, hálózatos metaanalízis populációinak eltérősége, ellentmondás a hálózatos metaanalízis eredménye és a modell eredményei között, valamint a komparátorválasztás megfelelősége, **amelyek módosíthatják az inkrementális költséghatékonysági hányados értékét**, de az elvégzett elemzések alapján nem valószínű, hogy befolyásolják az alapesetben kapható költséghatékonysági konklúziót.