

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Inrebic 100 mg kemény kapszula 120x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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 **L01EJ02** ATC-kódú fedratinib-dihidroklorid-monohidrát, mely jelenleg nem támogatott.

Az Inrebic 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 splenomegáliájának vagy tüneteiknek kezelésére javallott, akik korábban nem kaptak Janus-asszociált kináz (JAK)-gátlót, vagy akiket korábban ruxolitinibbel kezeltek.”

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

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Primer-, polycythaemia vera utáni- vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosisban szenvedő felnőttek, betegséggel összefüggő splenomegáliával vagy tünetekkel, akik korábban nem kaptak Janus-asszociált kináz (JAK)-gátlót	napi 400 mg fedratinib	Elsődleges: ruxolitinib Másodlagos: legjobb elérhető tüneti kezelés (best available therapy, BAT)	<i>lépválasz</i> (min. 35% lépvolume-redukció) <i>tüneti válasz</i> (min. 50% redukció a modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form segítségével meghatározott tüneti pontszámok összegében)

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A betegségben az egyetlen kuratív terápiás lehetőség az allogén őssejttranszplantáció. Azon betegek esetében, akik erre nem alkalmasak, a tünetek kezelése, illetve az életminőség megtartása a cél. Az indikációban legjobb elérhető tüneti kezelések (best available therapy, BAT) a nemzetközi ajánlások alapján:

- ruxolitinib
- hidroxiurea
- eritropoetin
- kortikoszteroidok (prednisolon)
- immunmoduláló gyógyszerek (thalidomid, lenalidomid)
- interferon alfa, peginterferon
- androgének (nandrolon, fluoximesteron, methandrostenolon, oxymetholon, danazol)
- splenectomia, lépírradiáció

Továbbá az Inrebic másodvonalas alkalmazása kapcsán kért, 43653-2/2021 iktatószámú adatkérés eredménye alapján az *anagrelid*, a 2021-es myelofibrosis Szakértői Kérdőív alapján a *cytarabin* is a BAT további, releváns részét képezik.

A BAT a különféle kezelések kombinációját takarja a tünetektől függően. A betegséggel összefüggő splenomegalia és tünetek kezelése céljából a ruxolitinib, hidroxiurea, (PEG-) interferon és a splenectomia a releváns terápiák. A felsorolt készítmények közül a ruxolitinib az egyetlen Janus-asszociált kináz (JAK)-gátló kezelés.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Myelofibrosis kezelésére vonatkozó hazai irányelv vagy finanszírozási eljárásrend nem áll rendelkezésre.

A megjelölt indikációban a ruxolitinib az egyetlen támogatott, és a fedratiniben kívül elérhető Janus-asszociált kináz (JAK)-gátló kezelés, amely – a jelenleg is kérelmezett - EÜ100 8/c. pont szerint támogatott.

A kérelmezett indikációban jelenleg Magyarországon a tüneti kezelésre elérhető további hatóanyagok: a hidroxiurea, prednisolon, anagrelid, cytarabin, interferon és thalidomid, amelyek OGYÉI engedély alapján, indikáción túli gyógyszerrendelés keretében elérhetők.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a ruxolitinib kezelést jelölte meg, mint elsődleges komparátor terápiát.

A Kérelmező másodlagos komparátorként a legjobb elérhető tüneti kezeléssel (best available therapy, BAT) is elvégezte az összehasonlítást, a kezelési lehetőségeket szakértői vélemény alapján állították össze.

A komparátor-választás a szakmai irányelvek és a hazai klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelőnek tekinthető.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti.

A fedratinib hatásosságát és biztonságosságát intermediate-2 / high-risk primer myelofibrosisban, polycythaemia vera (PV) vagy essentialis thrombocythaemia (ET) utáni myelofibrosisban, korábban JAK-gátlóval nem kezelt betegekben a JAKARTA vizsgálat során elemezték, mely egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, fázis III vizsgálat. A betegek (n=289) 1:1:1 arányban részesültek napi 400 mg fedratinib, 500 mg fedratinib kezelésben, vagy placebot kaptak. A primer végpont a lépválasz volt (min. 35% lépvolumen-redukció a kezdetektől számítva, MR-rel vagy CT-vel meghatározva a 24. héten és 4. hét múlva megerősítve), másodlagos végpont volt a tüneti válasz (min. 50% redukció a modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form segítségével meghatározott tüneti pontszámok összegében). A primer végpontot a betegek 36% - 40% - 1%-a érte el a 400 mg – 500 mg fedratinib – placebo csoportokban (p<0,001). Tüneti választ a betegek 36% - 34% - 7%-a ért el (p<0,001). Gyakori mellékhatásként anémia, gasztrointesztinális tünetek és a szérum transzamináz-, kreatinin- és hasnyálmirigy-enzim szintek emelkedése jelentkezett. Az 500 mg fedratinibet szedő csoportban 4 nőbeteg esetén jelentkezett Wernicke encephalopathia, ami miatt a vizsgálatot felfüggesztették. A vizsgálatot újra értékelve, a 400 mg-os csoportra fókuszálva a fedratinibet szedők 96%-ánál volt megfigyelhető bármilyen mértékű lépméret csökkenés, míg a placebo csoportban résztvevők többségénél növekedés volt észlelhető. A 400 mg fedratinibet szedőknél nem jelentettek Wernicke encephalopathiát. Az aktív karon a betegek életminőségének jelentős javulása volt megfigyelhető.

4.2. Relatív hatásosság

A kérelmezett indikációban a fedratinib hatásosságát és biztonságosságát ruxolitinibbel vagy BAT-tal közvetlenül összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre.

A Kérelmező a fedratinib és ruxolitinib összevetése céljából **szisztematikus irodalomkeresést követően indirekt terápia összehasonlítást** (indirect treatment comparison - ITC) végzett. Az elemzés végpontjai a következők voltak:

- A lép térfogatának $\geq 35\%$ -os csökkenése (SVR) a 6. ciklus végéig
- $\geq 50\%$ -os csökkenés a teljes tünet pontszámában (TSS) a 6. ciklus végéig

Az irodalomkeresés fókuszában azok az RCT-k álltak, melyekben ruxolitinib vagy fedratinib került összehasonlításra JAK inhibitor naív betegcsoportban. Végül 3 releváns, közös komparátorral rendelkező RCT került beválogatásra (JAKARTA, COMFORT-I, COMFORT-II).

Eredmények: a $\geq 35\%$ -os SVR tekintetében a 400 mg-os fedratinibet szedő betegek hasonló százaléka érte el ezt a végpontot, mint a ruxolitinibet szedők esetében, amennyiben az NMA mind a COMFORT-I és COMFORT-II vizsgálatokat tartalmazza. Csak a COMFORT-I esetén szintén hasonló a $\geq 35\%$ -os SVR-t elérő betegarány a két csoportban, csak a COMFORT-II vizsgálat figyelembe vétele esetén a fedratinib csoportban 15.5%-kal nagyobb volt a sikerarány [95% CI: 2,1-29,0]. A JAK2 mutációs státusz egyenlőtlenségeire korrigált MAIC során a 400 mg fedratinibet szedők esetén a betegek szignifikánsan nagyobb aránya ért el $\geq 35\%$ -os SVR-t (14,7%, 95% CI: 2,4-27,1). A $\geq 50\%$ -os TSS tekintetében az összehasonlított két terápia hatása nem tért el szignifikánsan.

Biztonságosság tekintetében a fedratinibet szedőknél gyakrabban ($\geq 10\%$) fordult elő hasmenés, hányinger, hányás. Megjegyzendő *limitációja* az elemzésnek, hogy a COMFORT-I és -II vizsgálatokban 100 G/l-t elérő vérlemezkeszámmal rendelkező betegeket válogattak be, míg a JAKARTA vizsgálatban 50 G/l volt a minimális vérlemezkeszám. Továbbá a TSS kiszámítása sem egyezett teljesen a vizsgálatokban.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ESMO 2015-ös, Philadelphia kromoszóma negatív myeloproliferatív neoplasmákról szóló irányelvében a fedratinib még nem szerepel. Az IPSS pontszám alapján alacsony és közepes-1 rizikócsoportba tartozó betegek számára, szimptomatikus betegség esetén javasolják a konvencionális terápiát (hidroxiurea, eritropoetin, kortikoszteroidok, danazol, splenectomia, immunmodulánsok) vagy a ruxolitinib kezelést. A közepes-2 és magas rizikócsoport betegei számára, amennyiben nem alkalmasak alloHSCT-re, javasolt a ruxolitinib kezelés, vagy az anémia kezelésére szolgáló hatóanyag alkalmazása, vagy klinikai vizsgálatba történő bevonás. Az NCCN (2022) higher-risk betegség és $50 \times 10^9/l$ vagy azt meghaladó thrombocytaszám esetén, transzplantációra nem alkalmas betegeknél javasolja a fedratinib vagy ruxolitinib alkalmazását, illetve a beteg klinikai vizsgálatba történő bevonását.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy finanszírozói nézőpontból készített, költséghasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a fedratinib terápia alapesetben a ruxolitinib terápiával, másodlagos komparátorként a legjobb elérhető terápiával (BAT) kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 heti ciklusokban 15 éves

időtávval, tehát a betegkör 64,2 éves átlagéletkorát is figyelembe véve az ebben az életkorban a hazai általános populációban várható hátralévő élettartamon, azaz élethosszig vizsgálódik.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő JAKARTA vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásosságának bemeneti adatai a randomizált, kettős-vak placebo-kontrollált, a fedratinib biztonságosságát és hatásosságát értékelő JAKARTA vizsgálatból származnak. A ruxolitinibre vonatkozó bemeneti adatokat a szekunder adatokból származtatták (COMFORT-I és COMFORT-II) vizsgálatokból, a BAT adatok forrása szintén a JAKARTA, és a COMFORT-I, illetve COMFORT-II vizsgálatok voltak. A bemutatott vizsgálatok alapján a különféle végpontoknak (lép-, tünet-, illetve lép- és tünetválasz, a terápia megszakításáig eltelt idő, teljes túlélés) megfelelően indirekt összevetésre alkalmas technikákkal készítették becsléseket a fedratinib relatív hatásosságára vonatkozóan.

A hasznosságra vonatkozó inputok a JAKARTA klinikai vizsgálatból származó adatok alapján elvégzett elemzésekből és szekunder forrásokból (COMFORT-I/COMFORT-II), az erőforrás-felhasználási mintázatok klinikai vizsgálatból (JAKARTA) és külföldi technológia-értékelési jelentésekből, szakértői interjúból származnak.

A komparátor karon várható, illetve kiegészítő gyógyszeres kezelés költségei részben szakértői interjúból, illetve részben hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeinek bemutatásakor a fedratinib és a ruxolitinib, valamint a fedratinib és a BAT karokra külön-külön megtörtént a költségek és az egészségnyereség becslése is. Az elsődleges komparátorként választott ruxolitinibbel történő összehasonlító elemzés magasabb költségek mellett többlet-egészségnyereséget számszerűsít a fedratinib kezelés javára 15 éves időtávon. A fedratinib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása nagyobb részben a BAT-val kezelt állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a JAK-gátlóval kezelt állapotban felmerülő gyógyszer-akvizíciós költségek.

Az egészség-gazdaságtani irányelv az árva gyógyszerként törzskönyvezett készítmények esetén az abszolút inkrementális QALY értéke alapján javasolja a küszöbérték figyelembe vételét (2. táblázat).

2. táblázat: A küszöbérték meghatározása

Terápia	dQALY	Percentilis	Szorzó	Küszöbérték
		$\frac{(dQALY - \min(dQALY))}{(\max(dQALY) - \min(dQALY))}$	$\frac{\min(GDP \text{ szorzó}) + ((\max(Szorzó) - \min(Szorzó)) * Percentilis)}{1}$	$GDP \text{ szorzó} * \text{Egy főre jutó GDP}$
Ruxolitinib	0,026	-	3	14 854 038 Ft / QALY
BAT	2,1	8,21%	3,6x	17 697 888 Ft / QALY

Forrás: TÉF saját összeállítás az egészség-gazdaságtani irányelv alapján, KSH 2022

Ruxolitinib komparátorral összehasonlítva a modell alapeseti állapotában a Δ Költség értéke XXX, a Δ QALY értéke 0,026, az ICER pedig XXX Ft/QALY. Így az irányadó költséghatékonysági küszöbérték a minimális szorzóval, az egy főre jutó GDP 3 szorosa, azaz 14 854 038 Ft / QALY lenne.

BAT komparátorhoz viszonyítva a lépválasz terápiás mentén alkalmazott alapeseti beállítás esetén a Δ Költség értéke XXX, a Δ QALY 2,1, az ICER XXX Ft/QALY. A költséghatékonysági küszöbérték ekkor 17 697 888 Ft/QALY.

A modell eredményei közül alapesetben a ruxolitinib és a BAT komparátorral szemben is a költséghatékonyság igazolt.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére (ESZK HT) Tagozat véleményét tekintette kiindulási alapnak, melynek figyelembe vételével a teljes kezelésbe vonható betegszám évi 10 fő. A fedratinib terápia várható piaci részesedése a primer vagy sekunder myelofibrosis, JAK-gátló naiv populáció (elsővonalas) betegek esetében rendre XXX% - XXX% - XXX% és XXX%-ot jelentene, míg az 1., 2., 3. és 4. év végére az évente bevonható incidens betegek száma 4, 6, 8, 10 főre tehető.

A **TÉF megjegyzi**, hogy nem áll rendelkezésre definitív BNO kód, amely alapján a myelofibrosisban szenvedő betegek száma pontosan becsülhető lenne, ebből kifolyólag a terápiák betegségen belüli megoszlásának lekérdezése is akadályba ütközik. Továbbá az EÜ100 8/c. pont általánosságából adódóan az ott támogatott terápiák (pl. ruxolitinib) vonalísága is összemosódik. További bizonytalansági tényező a kezelésre adott válasz szerint (responder vagy non-responder) a betegek meghatározása. A betegszámbecslés során a Szakmai Kollégium állásfoglalása és Szakmai Kérdőív eredmények vannak segítségünkre.

A 2021-es myelofibrosis Szakértői Kérdőív alapján a myelofibrosis prevalencia kb. 600 fő, ennek megközelítőleg 75%-a primer, és 25%-a szekunder betegség. A betegek nagyjából 70%-a alkalmas ruxolitinib terápiára. A fedratinib kezelésre alkalmas betegcsoportban a thrombocytaszám 50-100 G/l, ez a JAK-gátló naiv betegek 30-40%-át teszi ki.

Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Transzfuziológiai Hematológiai (ESZK HT) Tagozat 2021. júniusi állásfoglalása alapján, mivel a BNO10 nem tartalmaz definitív kódot, a PMF és SMF esetek gyakorisága nehezen megállapítható vagy követhető. Egyes statisztikák szerint Európában a prevalencia 5-27 eset 1 millió főre tehető. Hazai regiszter adatok alapján a becsült éves incidenciája 50-60 fő, a prevalencia 500 fő körül van, azonban egyes becslések szerint az incidenciája akár 100, a prevalencia 600 fő körül lehet. A betegek kb. fele intermedier 2 és magas kockázati csoportú. Évente az új betegek kb. 15%-a kap(hat) ruxolitinibet, ez kb. 8-10 esetet jelenthet első vonalban. Ez a betegcsoport akár teljes egészében fedratinibet is kaphatna ruxolitinib helyett.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a fedratinib listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti (28 napra jutó) költsége ciklusonként XXX Ft. A Kérelmező által megjelölt benyújtott XXX%-os átlagos relatív dózisintenzitás alapján számított fedratinib adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége betegenként, évente XXX Ft. Az elsődleges komparátor ruxolitinib esetén számszerűsített betegenként várható éves gyógyszeres terápiás költség XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a fedratinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása alapesetben XXX - XXX - XXX - XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (mely tisztán gyógyszerköltség). A ruxolitinib és BAT komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft - XXX Ft - XXX Ft - XXX Ft a befogadó döntést követő 1., 2., 3. és 4. évben.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A JAKARTA vizsgálat korai leállítása miatt hosszú távú követési eredmények nem állnak rendelkezésre a hatásosságot és a biztonságosságot illetően, ugyanakkor a kezelési idő akár lényegesen hosszabb is lehet a klinikai gyakorlatban tekintettel a 3,5-5,5 év átlagos túlélésre intermedier-2 és magas rizikójú myelofibrosisban.

A JAKARTA vizsgálat körülményei alapján felmerül az alkalmazási előiratban javasolt indikáció szűkítésének igénye az alábbiak szerint:

- Rizikócsoport: intermedier-2 / magas kockázat
- Thrombocytaszám ≥ 50 G/l

A kérelmezett indikációban a fedratinib hatásosságát ruxolitinibbel vagy BAT-tal közvetlenül összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre. A relatív hatásosságra vonatkozó eredmények szisztematikus irodalomkeresésen alapuló indirekt terápia összevetésből származnak.

A kérelmező által végzett indirekt terápia összehasonlítás (ITC) limitációi:

- A COMFORT-I és -II vizsgálatokban 100 G/l-t elérő vérlemezkesszámmal rendelkező betegeket válogattak be, míg a JAKARTA vizsgálatban 50 G/l volt a minimális vérlemezkesszám.
- Mivel más JAK inhibitor klinikai vizsgálatokban csak a 24. héten értékelték a terápiás választ, az összehasonlíthatóság végett a modellben a 24-hetes léptérfogat-válaszok kerültek feltüntetésre, azok a response adatok képezik az indirekt összehasonlítás alapját, ugyanakkor megjegyzendő, hogy a JAKARTA vizsgálatban a 28. heti konfirmáció nélküli 24-hetes lépválasz csupán másodlagos végpont volt.

Tekintettel a korábbi Wernicke encephalopathiás esetekre, a fedratinib kezelés során szükséges a B1 szint mérése, ami Magyarországon rutinszerűen nem elérhető.

A **TéF megjegyzi**, hogy nem áll rendelkezésre definitív BNO kód, amely alapján a myelofibrosisban szenvedő betegek száma pontosan becsülhető lenne, ebből kifolyólag a terápiák betegségben belüli megoszlásának lekérdézése is akadályba ütközik. Továbbá az EÜ100 8/c. pont általánosságából adódóan az ott támogatott terápiák (pl. ruxolitinib) vonalísága is összemosódik. A betegszámbecslés során a Szakmai Kollégium állásfoglalása és Szakmai Kérdőív eredmények vannak segítségünkre.

A **TéF megjegyzi**, hogy a Kérelmező által a BAT összetételéről összeállított táblázat forrása a Szakértői Kérdőívben egy, a ruxolitinib után másodvonalban alkalmazott kezeléseket összefoglaló táblázat, így a relevanciája első vonalban bizonytalansággal terhelt.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy közvetlen összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre a ruxolitinib és fedratinib hatóanyagok esetén, az elemzés így főként szekunder klinikai forrásokra épít. A relatív kapcsolati mutatók hiányában a responder/non-responder betegekre alkalmazott definíciók, valamint az OS adatok éretlensége okán a hatásosság igazolására csak bizonytalan feltételezések tehetők.

Az egészség-gazdaságtani konklúzió bizonytalan a benyújtott elemzés alapján, az alkalmazott paraméterek az érzékenységi vizsgálatok alapján nem elégségesek robosztus állítások megfogalmazására, sem a költségekre vonatkozó konklúzióra nézve, sem pedig az egészségnyereség mértékének meghatározásához.

A BAT összetételére vonatkozóan csak a ruxolitinib kezelést követően (másodvonalas betegekre) határozták meg az arányokat, a teljes JAK-gátló naiv populációra vonatkozóan nincs adat. Továbbá a BAT összetételhez felhasznált szekunder források eltérnek a magyar gyakorlatban alkalmazott legjobb elérhető terápiás kezelésektől.

Az elemzésben a fedratinib és ruxolitinib direkt összehasonlító vizsgálata nem elérhető, így a vonatkozó hasznosság adatok is bizonytalansággal terheltek. A figyelembe vett betegek

hasznosságára vonatkozóan az engedélyezés alapjául szolgáló vizsgálatban és nem történt közvetlenül adatgyűjtés, csak betegség-specifikus, életminőségre vonatkozó adatgyűjtés zajlott. Továbbá a hasznosságértékek becslésének részeként hazai EQ-5D értékkészlet is elérhető lett volna. A limitáció a megfelelő háttérszámítások hozzáférhetőségének hiányában nem számszerűsíthető, hatása valószínűleg nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

Primer myelofibrosisban, polycythaemia vera utáni myelofibrosisban vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosisban szenvedő felnőttek betegséggel összefüggő splenomegáliájának vagy tüneteiknek kezelésére a fedratinibet a **NICE** csak abban az esetben javasolja, ha a betegek már részesültek ruxolitinib kezelésben. Az **NCPE** gyorsított eljárás során értékelte, és nem javasolja a fedratinib támogatásba vételét. Az **SMC** a fedratinib használatát elfogadta az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációs körben, árkedvezményt jelentő *patient access scheme* mellett. A **CADTH** csak ruxolitinib intolerancia esetén javasolja a fedratinib alkalmazását, illetve nem javasolja azt a ruxolitinib mellett bekövetkezett progresszió esetén. Az **IQWiG** arra tekintettel, hogy az EMA a fedratinibet árva gyógyszerként engedélyezte, nem vizsgálta a hatóanyag klinikai többlet-előnyét. A **HAS** a fedratinib forgalomba hozatalában szereplő terápiás javallatában történő alkalmazásából adódó klinikai előnyt *modéré*, azaz közepesként jellemezte, és nem állapított meg hozzáadott értéket a ruxolitinibhez képest a JAK inhibitor-naív betegkörben (ASMR V., *absence*). Az **ICER** iroda honlapján a releváns indikációban értékelés nem volt azonosítható.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján a fedratinib JAK-gátló naív indikációban hatásosan csökkenti a myelofibrosis tüneteit, ugyanakkor a JAKARTA vizsgálat korai leállítása miatt hosszú távú követési eredmények nem állnak rendelkezésre.

A kérelmezett indikációban a fedratinib hatásosságát ruxolitinibbel vagy BAT-tal közvetlenül összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre, a relatív hatásosságra vonatkozó eredmények szisztematikus irodalomkeresésen alapuló indirekt terápia összevetésből származnak.

A megjelölt indikációban fennáll a kielégítetlen terápiás szükséglet, a hatóanyag az EMA által megkapta az orphan minősítést.

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a fedratinib a BAT is valószínűleg költséghatékony a ruxolitinib komparátorral szemben, azonban nem állapítható meg pontosan, hogy mely költségek mentén mekkora többlet-egészségnyereség realizálódik a terápia befogadása esetén.

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