

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 (L01XE57) ATC-kódú fedratinib-dihidroklorid-monohidrát hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

Az **Inrebic 100 mg kemény kapszula, 120x** 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.”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Inrebic 100 mg kemény kapszula, 120x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Celgene Europe B.V. Winthontlaan 6 N, 3526 KV Utrecht, Hollandia
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/20/1514/001
Forgalomba hozatal dátuma:	2021-02-08
Engedélyezés jogalapja:	New active substance (Article 8(3) of Directive No 2001/83/EC)
Forgalomba hozatali engedély státusza:	végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	ritka betegség elleni gyógyszer (orphan drug)
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2022-04-04-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2022-05-24-i véleményezési határidővel, amely 2022-04-22-re módosult. A Kérelmező változtatások mellett nyújtotta be a 210630/1 NEAK regisztrációs számú 2021-ben megfogalmazott kérelmét.

2. Előzmények

Az **Inrebic 100 mg kemény kapszula, 120x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem korábban már átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak (TéF) 210630/1 NEAK regisztrációs számmal 2021-07-05-i érkezési, valamint 2021-08-17-i véleményezési határidővel.

A korábbi kérelem 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 TÉB tárgyalására 2021-09-08-án került sor. A TÉB a készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő vételét nem támogatta¹:

A jelenlegi beadvány a korábbi, 210630/1 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest változtatásokat tartalmaz. A korábbi értékelésünkben jeleztük, hogy a FREEDOM-2² (NCT03952039) fázis III, BAT kontrollált vizsgálat folyamatban van, a tanulmányt előreláthatólag 2024-12-23-án fejezik be, jelenleg a betegek bevonása folyik (magyarországi centrumban is)³. A nyílt elrendezésű vizsgálatba DIPSS pontszám alapján olyan intermedier-2 és nagy rizikójú primer myelofibrosisban (PMF), post-essentialis thrombocythaemiában (post-ET-MF) vagy post-polycythemia verában (post-PV-MF) szenvedő felnőtteket válogattak be, akik előzetesen ruxolitinib kezelésben részesültek. Elsődleges hatásossági végpontként 6 ciklust követően lépválaszt ($\geq 35\%$ -os térfogatcsökkenés) adó betegek arányát értékelik.

Az **NCCN legfrissebb (2.2022) ajánlásában**⁴ magas kockázatú, több mint $50 \times 10^9/L$ trombocitaszámmal rendelkező és alloHSCT-re nem alkalmas betegek számára klinikai vizsgálatban való részvétel, ruxolitinib vagy fedratinib (category 1) kezelések ajánlottak elsővonalban. A terápiás válasz hiánya vagy megszűnése esetén egy korábban nem alkalmazott JAK-gátló javasolt másodvonalas kezelésre (category 2A).

A támogatási kérelem részeként benyújtott egészség-gazdaságtani elemzésben a Kérelmező a korábban benyújtott kérelemhez képest egy módosítást hajtott végre, mely a fedratinib árát érintette. Az elemzésben a korábbi, XXX Ft-os érték (c_fed_list_price) helyett XXX Ft szerepel, mely XXX Ft-os, XXX% árcsökkentést jelent a bruttó fogyasztói ár arányában. A kapott ICER érték így értelemszerűen kedvezőbb (XXX Ft/QALY), mint a korábbi elemzésben kapott (XXX Ft / QALY).

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a korábbi kérelem benyújtása óta eltelt időszakban megjelent a megújított egészség-gazdaságtani elemzések készítéséről szóló irányelv⁵. Az irányelv az árva gyógyszerként törzskönyvezett készítmények esetén az

abszolút inkrementális QALY értéke alapján javasolja a küszöbérték figyelembe vételét (1. táblázat).

1. táblázat: A küszöbérték meghatározása

dQALY	Percentilis	Szorzó	Küszöbérték
	$\frac{(dQALY - \min(dQALY))}{(\max(dQALY) - \min(dQALY))}$	$\min(GDP \text{ szorzó}) + ((\max(Szorzó) - \min(Szorzó)) * \text{Percentilis})$	$GDP \text{ szorzó} * \text{Egy főre jutó GDP}$
0.5	0.00%	3	14 854 038 Ft / QALY
1.0	2.56%	3.2	15 742 741 Ft / QALY
1.44	4.82%	3.3	16 524 800 Ft / QALY

Forrás: TéF saját összeállítás az egészség-gazdaságtani irányelv alapján

Jelen esetben a dQALY értéke 1,44, így az irányadó költséghatékonysági küszöbérték az egy főre jutó GDP 3,3 szorosa, azaz 16 524 800 Ft / QALY lenne. A jelen kérelem részeként benyújtott elemzésben szereplő árajánlat alapján tehát a fedratinib költséghatékonysága a kérelmezői alapesetben kedvezőnek tekinthető.

A Kérelmező bemutatta a TéF által javasolt alternatív alapesetben megtett módosításokkal előálló költséghatékonysági eredményeket is, melyek a következők:

- A fedratinib kezelés mellett várható mortalitási kockázat az 5. évet követően megegyezik a BAT-kezelés mellett várhatóval, tekintettel a végponton elérhető egészségnyereséggel kapcsolatban hiányosan rendelkező tudományos bizonyítékokkal;
- A BAT-kezelés mellett non-reszponder betegek esetén nem várható hasznosság-növekmény a kezelés hatására;
- A támogatásvolumen-megállapodás eredményeként a ruxolitinib-kezeléssel elért árkedvezmény mértéke 10% (feltételezés).

A fenti feltételezésekkel előállt esetet a 2. táblázat mutatja be. Az elvégzett elemzés alapján az alternatív alapeset felépítéséhez használt feltételezések együttesen nem befolyásolják a költséghatékonyságról kapható konklúziót.

2. táblázat: A kérelmezői alapeset, illetve az alternatív alapeset és az egészség-gazdaságtani modell eredményei

	Inkrementális költség	Inkrementális egészségnyereség	ICER
Kérelmezői alapeset fedratinib vs. BAT	XXX Ft	1,44 QALY	XXX Ft / QALY
TéF alternatív alapeset <i>c_discount_rux = 10%</i> <i>c_utility_BAT_NR = No</i> <i>Controls!J186 = Yes</i> <i>c_equal_survival = 59</i> fedratinib vs. BAT	XXX Ft	1,04 QALY	XXX Ft / QALY

Forrás: TéF saját összeállítás

A költségvetési hatás vizsgálatokor a Kérelmező átvezette az új árajánlatot, illetve pontosította a betegszámbecslést, évi 50 ruxolitnib-refrakter beteg másodvonalas fedratinib kezelését várva, a teljes kezelésbe vonható betegszámot 200, 190, 154, 108 főben állapítva meg. A másodvonalas fedratinib-kezelés támogatásba vételének költségvetési hatása (lásd 3. táblázat) ezeknek a módosításoknak köszönhetően mérsékeltebb, mint a korábbi támogatási kérelemben.

3. táblázat: Kérelmező által becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás

	Y1	Y2	Y3	Y4
Éves kezelési költség (Inrebic (fedratinib), RDI = 86,9%, BIM alapján)	XXX Ft			
Inrebic kezelés medián költsége - reszponderek	XXX Ft			
Inrebic kezelés medián költsége - nonreszponderek	XXX Ft			
Éves kezelési költség (BAT, BIM alapján)	XXX Ft			
BAT medián költsége - rezponderek és nem rezponderek együtt	XXX Ft			
Éves becsült kezelt betegek száma	50 fő	50 fő	50 fő	50 fő
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (Inrebic támogató döntést követően)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (Inrebic támogatás nélkül)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült nettó támogatás-kiáramlás (bruttó fogyasztói áron számítva)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: Inrebic társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

A Technológia-értékelő Főosztály célzott irodalomkeresése nem azonosított közvetlenül releváns közleményt, ami befolyásolhatja a szakvélemény egészség-gazdaságtani konklúzióját.

Az angol NICE 2022. december 16-án véglegelte állásfoglalását⁶ a fedratinibról, mely alapján csak a ruxolitnibbel korábban kezelt betegkör számára ajánlja a hatóanyagot. A hozzáférést

a testület a Cancer Drugs Fund terhére, *managed access agreement* mellett ajánlja. Az elérhető információk alapján a megállapodás keretében adatgyűjtés zajlik, mely a fedratinibbel kezelt betegek teljes túlélését, a BAT-tal kezelt betegek körében a ruxolitinib-kezelés előfordulását és a lépválasz alakulását érintik. A megállapodás alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultja 2023. februárjában újabb elemzéseket fog bemutatni, melyek az említett megállapodás keretében gyűjtött adatokon, valamint a FREEDOM-2 vizsgálatból elérhető információkon alapulnak majd.

A kérelem korábbi benyújtása óta a francia HAS tette közzé állásfoglalását 2021. december 15-én⁷ a fedratinib forgalomba hozatalában szereplő terápiás javallatában történő alkalmazásáról. A testület a klinikai előnyt *modéré*, azaz közepesként jellemezte, és nem állapított meg hozzáadott értéket a ruxolitinibhez képest a JAK inhibitor-naív betegkörben, illetve közvetlen összehasonlítás hiányában ugyancsak nem állapított meg hozzáadott értéket a ruxolitinibbel már kezelt betegkörben sem (ASMR V., *absence*).

A külföldi technológia-értékelő testületek közül a korábbi támogatási kérelem benyújtása óta a skót SMC⁸ is közzétette állásfoglalását a fedratinibról 2022. március 4-én. A testület rövidített értékelést követően a forgalomba hozatali engedélyben szereplő terápiás javallatban, árkedvezményt jelentő *patient access scheme* mellett ajánlja a fedratinibet.

Az ír NCPE 2022. január 20-án kelt ajánlásában a nem javasolta teljeskörű technológia-értékelés elvégzését a fedratinib esetében, a megtett árajánlaton nem javasolta a támogatásba vételt⁹.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- A fedratinib rövid- és hosszú távú, közvetlen összehasonlításból származó relatív hatásosságra vonatkozó adatainak hiánya. A közvetlen összehasonlító vizsgálat jelenleg folyamatban van.

Társadalombiztosítási támogatásba vétele esetén javasolt a rutinszerű kezelési körülmények közül származó eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése regiszter formájában. Egyidejűleg ugyancsak támogatásba vétel esetén ismételt technológia-értékelés javasolt a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatok megjelenésekor, azaz a FREEDOM-2 vizsgálat elsődleges eredményeinek közzétekor (a vizsgálat végső eredményeit a vizsgálatvezetők 2024-re várják).

3. Konklúzió

A benyújtott kérelem és a mellékletei technikai jellegű változtatások mellett megegyeznek a 210630/1 NEAK regisztrációs számú 2021-es beadvánnyal és mellékleteivel.

A változatlan formában benyújtott befogadási kérelem alapján nem értelmezhető a TéF korábbi véleményének módosítása. Tekintettel az eljárási folyamat sajátos jellemzőire, a TéF nem vizsgálja felül korábbi állásfoglalását.

A TéF felhívja a figyelmet arra, hogy a kérelem változtatás nélküli újbóli benyújtása kerülendő gyakorlat. A kérelem ismételt benyújtása esetén javasolt figyelembe venni az OGYÉI publikus weblapján elérhető ajánlásgyűjtemény¹⁰ szempontjait.

4. Referenciák

¹ Inrebic TÉB jegyzőkönyv (2021-09-08)

² ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952039>

³ EU Clinical Trial Register: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003411-21/HU>

⁴ NCCN MNP 2.2022: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf

⁵ Emberi Erőforrások Minisztériuma. (2021). Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez. Egészségügyi Közlöny LXXI. évf., 21. szám, p2178.

⁶ Fedratinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in myelofibrosis. Technology appraisal guidance [TA756]. Elérhető: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta756/chapter/1-Recommendations> [utoljára elérve: 2022. április 20.]

⁷ Haute Autorité de Santé: fedratinib, INREBIC 100 mg, gélule. Première évaluation. Elérhető: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19443_INREBIC_PIC_INS_AvisD%C3%A8f_CT19443.pdf [utoljára elérve: 2022. április 20.]

⁸ SMC2462: fedratinib 100mg hard capsules (Inrebic®). Elérhető: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6793/fedratinib-inrebic-abbreviated-final-march-2022-for-website.pdf> [utoljára elérve: 2022. április 20.]

⁹ Fedratinib (Inrebic®). HTA ID: 21069. Elérhető: <https://www.ncpe.ie/drugs/fedratinib-inrebic-hta-id-21069/> [utoljára elérve: 2022. április 20.]

¹⁰ OGYÉI TéF Ajánlások: https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Gyogyszerek_TeF_Ajanlasok_20190416.pdf