

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Daruph 40 mg filmtabletta 60x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött támogatását kéri a következő **meglévő indikációs pontokon**:

EÜ100 36/a:

Philadelphia kromoszóma (bcr-abl átrendeződés) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemia (CML) kezelésére – a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján, az adott készítmény alkalmazási előírásának megfelelően.

EÜ100 36/b:

Philadelphia kromoszóma (bcr-abl átrendeződés) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemia (CML) másodvonalbeli kezelésére - a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.

A készítmény hatóanyaga, az L02EA02 ATC-kódú **dazatinib**, mely jelenleg támogatott a kérelem tárgyát képező EÜ100 36/a és EÜ100 36/b pontok szerint.

A Daruph 40 mg filmtabletta 60x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

A Daruph felnőtt betegek kezelésére javallott az alábbi esetekben:

- *újonnan diagnosztizált Philadelphia-kromoszóma-pozitív (Ph+), krónikus fázisban levő krónikus myeloid leukaemia (CML) esetén (CML-CP),*
- *krónikus, akcelerált vagy blasztos fázisú CML esetén olyan betegeknél, akik az előzetes terápiával szemben rezisztensnek bizonyultak vagy azt nem tolerálták, beleértve az imatinib-kezelést is,*
- *Ph+ akut lymphoblastos leukaemia (ALL) és lymphoblastos CML esetén, olyan betegek számára, akik az előzetes terápiával szemben rezisztensnek bizonyultak vagy azt nem tolerálták.*

A Daruph gyermek- és serdülőkorú betegek kezelésére javallott:

- *újonnan diagnosztizált, krónikus fázisban levő Ph+ CML (Ph+ CML-CP) esetén, vagy olyan, Ph+ CML-CP-ben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége a korábbi terápiával szemben rezisztens volt, vagy a kezelést nem tolerálták, beleértve az imatinibet is,*
- *újonnan diagnosztizált Ph+ ALL esetén, kemoterápiával kombinálva.*

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Philadelphia kromoszóma pozitív krónikus myeloid leukaemia (CML), első-	krónikus fázis 18+: Daruph (dazatinib) napi 1x 79 mg	krónikus fázis 18+: Dasatinib Zentiva (dazatinib) napi 1x 100 mg	bioekvivalencia (a Daruph-ból alacsonyabb dózis szükséges a jobb biohasznosulás miatt)
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	másod- és többedvonalas kezelése gyermekekben és felnőttekben	akcelerált fázis 18+: Daruph (dazatinib) napi 1x 111 mg	akcelerált fázis 18+: Dasatinib Zentiva (dazatinib) napi 1x 140 mg	azonos hatásosság, CMA
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő		gyermekekben az adagolás ttkg szerint történik	gyermekekben az adagolás ttkg szerint történik	

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján. Gyermekeknél és serdülőknél az adagolás a testtömeg alapján történik

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A Philadelphia kromoszóma pozitív CML *krónikus fázisának* kezelésére jelenleg elérhető a BCR-ABL1 fehérje ATP kötőhelyén ható tirozinkináz-gátlók közül (TKI) 1. generációs az imatinib, 2. generációs a nilotinib, a dazatinib és a bozutinib, ill. 3. generációs hatóanyag a ponatinib, új támadásponttal bír az aszciminib. Gyermekeknek is adható az imatinib, a dazatinib és a nilotinib. A TKI választást a mutációs státus, a választott TKI mellékhatásprofilja, interakciói, a kísérőbetegségek, a compliance ill. az előző terápiákra adott válasz befolyásolja.

Akcelerált fázisban vagy blasztos krízisben felnőtteknek és gyermekeknek egyaránt adható az imatinib, csak felnőtteknek adható a dazatinib és a nilotinib. Dazatinib vagy nilotinib rezisztencia, illetve intolerancia esetén bozutinib vagy ponatinib adható.

A generikus hatóanyagok közül az ELN 2020-as ajánlása csak az imatinibet emelte ki, a dazatinib generikusok ekkor még nem voltak elérhetőek. Kiemelik, hogy amíg a generikus készítmények megfelelnek az előállítási, bioelérhetőségi és hatásossági feltételeknek, addig előnyös terápiás alternatívát jelenthetnek a kedvezőbb áruk miatt, azonban a referencia készítményről történő váltás esetén legalább 6 hónapig a beteg szorosabb utánpótlása szükséges. Az referencia és a generikus készítmények esetében azonos dózizást javasolnak.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett EÜ100 36/a pont szerint támogatott hatóanyagok a dazatinib és az imatinib, másodvonalban az EÜ100 36/b pont szerint támogatott a nilotinib, a dazatinib és a bozutinib.

A kérelmezett készítménnyel azonos módon, mindkét pont szerint támogatott, tehát első és második készítményként is támogatott dazatinib generikus készítmények a Dasatinib Zentiva (50, 70, 100 és 140 mg-os kiszerelésben) és a Dasatinib Teva (50 mg és 100 mg) filmtabletták.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében a Dasatinib Zentiva 100 mg kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A készítmény engedélyezése hybrid jogalapon történt, a referencia termék a Sprycel volt.

4.2. Relatív hatásosság

A bioekvivalencia vizsgálata során a a hybrid jogalapot megalapozottnak tekintették a részben eltérő farmakokinetika miatt.

A Daruph új formulációja miatt a készítmény biohasznosulása a hagyományos generikumokhoz képest jobb, így alacsonyabb dózis szükséges, emiatt a Daruph nem helyettesíthető egyéb dasatinib készítményekkel.

A gyomor magasabb pH értéke a Daruph biohasznosulását kevésbé rontja, mint a hagyományos dasatinib készítményekét. Míg a dasatinib-monohidrát tartalmú, hagyományos formulációjú készítmények esetében a hisztamin-2-antagonisták és protonpumpa-inhibitorok nem javasoltak, addig a Daruph esetében - az antacidumokhoz hasonlóan - a dasatinib alkalmazását megelőzően 2 órával, vagy azt követően 2 órával adhatók ezek a hatóanyagok is.

Az azonos hatásosság miatt az abszolút kockázat-csökkenést jellemző mutatók (minimálisan kezelni szükséges betegszám) számítása nem releváns.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A kérelmező az elemzésben a Daruph és a hagyományos dasatinib formulációjú Dasatinib Zentiva készítmény egyenértékűségét feltételezte.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költségminimalizációs típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a Daruph bruttó fogyasztói ára alapesetben a Dasatinib Zentiva készítmény árával kerül összevetésre.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások azonos hatásosságú, ugyanakkor egymással nem helyettesíthető készítmények, ez alapján a költségminimalizációs elemzés feltétele teljesül. A gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a Daruph készítmény esetében alacsonyabb bruttó fogyasztói árat számszerűsít a Dasatinib Zentiva komparátorral szemben.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszámot 50-60-70 főre becsülte.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Daruph listaáron számított kisserelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, a komparátornak tekintett Dasatinib Zentiva készítmény kisserelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező nem becsülte meg a Daruph készítmény bruttó és nettó költségvetési hatását, ugyanakkor legrosszabb esetben is kasszasemleges hatást vár tekintettel arra, hogy az ekvivalens dózisú normál formulációjú legolcsóbb generikus készítmény ára magasabb a kérelmezett árnál.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A készítménye engedélyezése során lezajlott egy az Európai parlament és a tanács 2001/83/EK irányelve 29-es cikkeje szerinti felülvizsgálati eljárás. A decentralizált engedélyezés során egyes tagállamok felhívták a CHMP figyelmét az alábbi potenciális kockázatokra:

- i) a referencia termékhez képest a bioekvivalencia étkezést követően nem bizonyított
- ii) a PPI-k és H₂-antagonisták együttes adásáról nincs kellő mennyiségű információ
- iii) a magasabb biohasznosulás dózírozási hibákhoz vezethet (a 79 mg-os Daruph nem a 80 mg-os hagyományos dasatinibbel egyenértékű, hanem a 100 mg-ossal).

A referral konklúziójaként a CHMP megállapította, hogy a készítmény előny-kockázat aránya pozitív, a hybrid jogalapon történő engedélyezés kritériumai teljesültek, a határozat bizottsági döntésre vár.

A CHMP a dasatinib készítmények közötti váltást, bár nem tiltja, de nem javasolja.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja, hogy a Kérelmező nem számszerűsította a várható kasszahatást.

A terápiás terület finanszírozási környezete az utóbbi időszakban módosult, a 2022.12.07-én indult eljárás során a finanszírozó az EÜ100 36a és 36b pontjain támogatott készítmények költséghatékonyságának felülvizsgálata céljából a készítmények forgalmazóit árcsökkentési nyilatkozattételre szólította fel. Az eljárás során kialakult ár a komparátor Dasatinib Zentiva esetén megegyezik a kérelemben bemutatott publikus árral.

8. Nemzetközi kitekintés

A TéF által követett technológia-értékelő testületek honlapján található információk szerint nem érhető el külföldi értékelés a Daruph készítményről.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a Daruph terápia nyújtotta a klinikai többletelőny megléte definíciószerűen nem igazolható a Dasatinib Zentiva komparátorhoz viszonyítva, a készítmények egyenértékűsége miatt.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, elsősorban választékbővítő szerepe lehet, azonban az egyes dasatinib készítmények között a váltás nem javasolt, a Daruph nem helyettesíthető a hagyományos formulációjú dasatinib készítményekkel.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Daruph alkalmazásával költségmegtakarítás mellett azonos mértékű egészségnyereség számszerűsített a Dasatinib Zentiva komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a Dasatinib Zentiva komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A Daruph társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen megtakarítást eredményez a finanszírozó részére.