

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Jaypirca 100 mg filmdoboz, 28x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba vételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő, meglévő tételes ponton:

7/b10 pont:

Relapszáló vagy refrakter köpenysejtes lymphoma kezelésére javallott felnőtt betegeknél

A készítmény hatóanyaga, az **L01EL05** ATC-kódú **pirtobrutinib**, amely új hatóanyag a tételes támogatási kategóriában.

A **Jaypirca 100 mg filmdoboz** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat szűkebb a kérelmezett indikációnál:

A Jaypirca monoterápiaként relabáló vagy refrakter köpenysejtes lymphoma (mantle cell lymphoma, MCL) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiket korábban Bruton-féle tirozinkináz- (BTK) gátlóval kezeltek.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy bár a kérelmezett tételes indikációs pont nem tartalmaz terápiás vonallal kapcsolatos megkötést, és mivel kovalens BTK-inhibitorként hazánkban label szerint csak az (r/r MCL-ben, tehát legkorábban másodvonaltól javallott) ibrutinib adható, **a Jaypirca az alkalmazási előírás szerint csak harmadvonaltól lesz rendelhető.**

A kérelmezett tételes ponton jelenleg csak az ibrutinib (cBTKi) támogatott (OENO: 06028).

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	olyan MCL-ben szenvedő betegek, akik már részesültek – a legkorábban másodvonalban alkalmazott – cBTKi-kezelésben	200 mg pirtobrutinib naponta egyszer szájon át	standard of care (lenalidomid; off-label venetoklax; temsirolimus; immun-kemoterápiák)	PFS, OS, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	B-sejtes megbetegedés (CLL/SLL/MCL/WM/egyéb NHL) miatt előzetesen – legalább 2, egyidejűleg vagy kombinációban adott SoC terápiával, vagy (CLL/SLL esetén) egy kovalens BTK-inhibitorral – kezelt betegek (I. fázis) VAGY a fázis II. kohorsz esetén az előírt terápián átesett betegek (Fázis II. betegek)	I. fázis: hét különböző pirtobrutinib dózis szájon át (naponta egyszer 25–300 mg) II. fázis: 200 mg pirtobrutinib naponta egyszer szájon át	egykarú vizsgálat	Elsődleges végpontok: I. fázis: maximális tolerált dózis (MTD); a további vizsgálatokhoz ajánlott dózis; II. fázis: független bizottság értékelte ORR
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	olyan MCL- betegek, akik korábban cBTKi-kezelésben részesültek (és összesen legalább 2 SoC terápiában, egyidejűleg vagy egymást követően)	200 mg pirtobrutinib naponta egyszer szájon át	SoC treatment mix terápiás kosár (bendamusztin, bortezomib, ciklofoszfamid, citarabin, doxorubicin, ibrutinib, lenalidomid, rituximab, venetoklax, vinkrisztin)	PFS, OS, TTD

Forrás: TÉ saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

BTK: Bruton-féle tirozin-kináz; cBTKi: kovalens Bruton-féle tirozin-kináz-inhibitor; CLL: krónikus lymphoid leukémia; LY: Life Years; MCL: köpenysejtes lymphoma; NHL: Non-Hodgkin Lymphoma; ORR: Overall Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; QALY: Quality-Adjusted Life Years; SLL: kislymphocytás lymphoma; SoC: Standard of Care; WM: Waldenstrom Macroglobulinaemia

A hatóanyaggal jelenleg folyamatban van a BRUIN-MCL-321 (NCT04662255) III. fázisú, nyílt, randomizált vizsgálat, amely a pirtobrutinibet a kovalens BTK-ikkal hasonlítja össze (vs *investigator choice of BTKi*) **BTKi-terápiánaív betegek körében**. A Kérelmező a várhatóan 2025 áprilisában befejeződő vizsgálatról további biztonságossági eredményeket vár.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A klasszikus MCL kezelése általában indukciós terápiából, azt követően pedig konszolidációs és/vagy fenntartó kezeléssel áll.

Indukciós terápiaként általában rituximab- vagy – fiatalabb (≤ 60 vagy ≤ 65 éves), orvosilag fitt betegek esetén – nagy dózisú citarabintartalmú kemoterápiás protokollok alkalmazandók.

Relabáló MCL esetén a teljes válasz (CR) elérése után a betegség visszatér. A terápia befejezésétől a visszatérésig eltelt idő (a CR időtartama) prognosztikus hatású. Refrakter MCL-ben a kezdeti indukciós terápiával a beteg nem ért el teljes választ (primer refrakter MCL). Refrakter betegség esetén a kimenetel kevésbé kedvező, mint a relabáló esetben.

A prognózis minden egyes relapszus után romlik.

Az **UpToDate** szakmai portál az első relapszus vagy primer refrakter MCL esetén BTKi-kezelést (akalabrutinib vagy zanubrutinib > ibrutinib) ajánl. Ha BTKi-kezelés már történt 1 éven belül, vagy BTKi-kontraindikáció áll fenn, lenalidomid adható. Első relapszus esetén nem engedélyezett, de további elfogadható opció lenne a CAR-T-sejt-kezelés, a pirtobrutinib és a venetoklax is. A második relapszus esetén az orvosilag fitt beteg CAR-T-sejt kezelést (brexukabtagén autoleucel), a kevésbé fitt beteg pirtobrutinibot kap. A további relapszusokat illetően nincsen konszenzus. A pirtobrutinib és a lenalidomid után egyéb szisztémás terápiát képvisel a bortezomib, a venetoklax, a temsirolimus és a bendamusztin. A tünetek kezelése, a betegségkontroll és a túlélés szempontjából gyakran a leghatékonyabb az egymást követően különböző szerekek végzett mentő kezelés. Az allogén hematopoetikussejt-transzplantáció megfontolható konszolidációs terápiaként bizonyos transzplantációra alkalmas, a többszörre relabáló MCL mentő terápiájára robusztus választ adó betegeknél. A gyengébb állapotú betegek kezelése a tünetek, a relapszus érintette terület és a betegpreferenciák alapján történik. Az intenzívebb kombinációs kemoterápia, az önmagukban adott monoklonális antitestek és a sugárterápia korlátozott szerepet játszanak az r/r MCL kezelésében.

Európában az első vonalas immun-kemoterápia után relabáló betegeknél kovalens BTKi-ként az ibrutinib ajánlott (**British Society for Haematology 2023**). Ahol rendelkezésre áll ibrutinib, akalabrutinib és zanubrutinib is, személyre szabott kezelést kell alkalmazni. Ha az első vonalas terápiát egy folyamatosan alkalmazott kovalens BTKi képezte, az első relapszusnál megfontolandó a részvétel egy klinikai vizsgálatban, illetve megfontolandó az immun-kemoterápia. Az arra jogosult relabáló vagy refrakter MCL-betegeknél (beleértve a stabil betegséget is) – az anti-CD20 antitesttartalmú immun-kemoterápia és BTKi után – Brexu-cel (brexukabtagén autoleucel; CAR-T-) kezelés ajánlott. Ha a betegek nem jogosultak CAR-T-terápiára, vagy azon már túlestek, a kovalens BTKi-t követő relapszus esetén nincs standard terápiás megközelítés. Ilyenkor klinikai vizsgálatok jöhetnek szóba, illetve az individuális megközelítést kell fontolóra venni a társbetegségek, a betegség státusza és az elérhető lehetőségek függvényében. Ha immun-kemoterápia jön szóba, az R-BAC (rituximab–bendamusztin–citarabin) az elsőként választandó kezelés. Megfontolandó lehetőség továbbá a nemkovalens BTK-inhibitor (pirtobrutinib).

Az **NCCN 2024-es** irányelve a fentiekkel többnyire összhangban van. Az **ESMO 2017-es** legfrissebb irányelve meglehetősen régi, bár 2020-ban a EHA ezt jóváhagyó záradékot adott ki. Az ESMO irányelvben a kovalens BTKi másod- vagy harmadvonalbeli kezelési lehetőségként szerepel.

Hazai terápiás irányelv jelenleg nem áll rendelkezésre, a korábbi NEFMI irányelv (A lymphoproliferatív betegségek diagnosztikája és korszerű kezelése [NEFMI 2011]) érvényessége 2013-ban lejárt.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Az előzetes kovalens-BTK-inhibitor-kezelés label szerint Európában, így hazánkban is, csak az ibrutinib (Imbruvica) lehet. Az akalabrutinib (Calquence) és a zanubrutinib (Brukinsa) használata off-label alkalmazást jelent.

Az Imbruvica terápiás javallatának értelmében a pirtobrutinib alkalmazása hazánkban legkorábban adva harmadvonalra kerülne.

A CAR-T-terápia Magyarországon MCL indikációban nem elérhető.

A relabáló vagy refrakter MCL kezelésére labellel rendelkező **lenalidomid** ebben az indikációban nem támogatott (EÜ100 38/c. myeloma multiplexben).

A **bortezomib** label szerint olyan, korábban nem kezelt köpenysejtes lymphomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem alkalmasak a haemopoetikus őssejt-transzplantációra. Tehát r/r esetben alkalmazása off-label. Az NNGYK off-label nyilvántartása szerint 2019–2023. között nem kapott off-label bortezomibot MCL-es magyar beteg.

A **venetoklax** (Venclyxto) alkalmazása szintén off-label. Az NNGYK off-label nyilvántartása szerint 2019–2023. között évi 3–8 beteg kapott venetoklax-kezelést – a kombinációkat is ideértve.

A **temszirolimusz** (Torisel) rendelkezik labellel r/r MCL-ben, de ebben az indikációban nem támogatott (EÜ100 37/b. metasztatizáló vesesejtes karcinóma [MRCC]).

A **bendamusztin** (Bendamustine Onkogen 2,5 mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz) az EÜ100 8/c. ponton támogatott daganatos betegségek kezelésére, az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatokban. A releváns javallat: monoterápiaként *indolens non-Hodgkin-lymphomák* kezelésére olyan betegeknél, akiknél a rituximab- vagy rituximabtartalmú kezelés ideje alatt, vagy az azt követő 6 hónapon belül a betegség progrediált.

A NEAK – az NNGYK számára nyújtott – adatszolgáltatása alapján MCL indikációban 2019–2023 között az alábbi kezelésekben (tételes méltányosság) részesültek betegek: venetoklax (egyedi), brentuximab-vedotin, lenalidomid, nivolumab, rituximab, obinutuzumab.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében a *standard of care* mint terápiás kosár a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátorválasztása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

- a SoC részét képező terápiák megoszlása a *ConcertAI Oncology Dataset*ből származik, ami nem feltétlenül tükrözi a hazai gyakorlatot;
- a Kérelmező szakértői véleményre alapozza a modellben alkalmazott terápiás kosár belső megoszlásának megfelelőségét;
- harmadvonaltól, mivel nincsen standard terápiás megközelítés, inkább individuális kezelést kapnak a betegek, a gyakorlat nem feltétlenül általánosítható, emellett

- a NEAK adatszolgáltatása alapján a magyar gyakorlat a komparátorkosárban nem szereplő terápiákat is tartalmaz (brentuximab-vedotin, nivolumab obinutuzumab), valamint
- a hazai harmad- és többedvonalas betegszám – saját BNO híján feltehetően – nagyon alacsony.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

Klinikai hatásosság és biztonságosság az alkalmazási előírás alapján:

A Jaypirca hatásosságát köpenysejtes lymphomában (mantle cell lymphoma, MCL) szenvedő felnőtt betegeknél értékelték egy I/II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros BRUIN klinikai vizsgálatban. A vizsgálat két részből állt: egy I. fázisú dóziseszkalációból, amelyben a monoterápiás pirtobrutinib napi egyszeri 25 mg és 300 mg közötti dózistartományát vizsgálták, valamint egy II. fázisú dózisexpansióból. Az I. fázisú rész elsődleges célja a pirtobrutinib II. fázishoz ajánlott dózisának meghatározása volt, amelyet napi egyszeri 200 mg-ban állapítottak meg, a még tolerálható maximális dózis meghatározása nem történt meg. A II. fázisú rész elsődleges célja a pirtobrutinib tumorelles aktivitásának értékelése volt a teljes terápiás válaszarány (overall response rate, ORR) meghatározásával, egy független felülvizsgáló bizottság értékelése alapján. A betegek naponta kaptak orális Jaypirca-kezelést a betegségprogresszió vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig.

A BRUIN klinikai vizsgálatba összesen 164 MCL-lel diagnosztizált beteget vontak be és kezeltek; a hatásosság értékelésére szolgáló elsődleges elemzési adatkészlet (primary analysis set, PAS) az első 90 olyan MCL-ben szenvedő betegen alapult, akiknél nem volt ismert központi idegrendszeri érintettség, akik korábban BTK-gátló-kezelésben részesültek, egy vagy több Jaypirca-dózist kaptak, és akiknél legalább egy helyen radiológiai értékelhető laesio volt. A medián életkor 70 év volt (tartomány: 46–87 év), a betegek 80%-a volt férfi, 84,4%-a fehér bőrű, illetve 67,8%-uknál volt a kiindulási ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance státusz 0; 31,1%-uknál pedig 1. A betegeknél az előzetes kezelésekre medián száma 3 volt (tartomány: 1–8), és a legutóbbi korábbi BTK-gátló-kezelés leállításának oka a betegek 81,1%-ánál a progresszió, a betegek 13,3%-ánál pedig az intolerancia volt. A betegek 95,6%-a kapott előzetesen anti-CD20-kezelést, 87,8%-a kemoterápiát, 10 18,9%-ánál autológ őssejt-transzplantációt végeztek, 4,4%-ánál allogén őssejt-transzplantációt végeztek, 15,6%-a kapott korábban BCL2-gátlót és 4,4%-a kapott előzetesen kiméra antigénreceptormódosított T-sejt-(CAR-T) kezelést. A betegek 38,9%-ánál volt extranodális érintettség, 26,7%-ánál pedig 5 cm-nél nagyobb vagy azzal egyenlő volt a tumortömeg. Az egyszerűsített MCL nemzetközi prognosztikai index (simplified MCL International Prognostic Index, sMIPI) pontszáma a betegek 22,2%-ánál alacsony, 55,6%-ánál közepes és 22,2%-ánál magas volt.

A BRUIN klinikai vizsgálatba bevont 164 MCL-es beteg közül 9 betegnél történt dóziscsökkentés, beleértve azt a 6, kezelésre reagáló beteget is, akik a napi egyszeri 150 mg-ra (3 beteg), a napi egyszeri 100 mg-ra (2 beteg), illetve a napi egyszeri 50 mg-ra (1 beteg) történő dóziscsökkentést követően is képesek voltak folytatni a terápiát, és akiknél fennmaradt a tartós válasz.

A Jaypirca hatásossága a malignus lymphomákra vonatkozó 2014-es luganói kritériumok szerint meghatározott terápiás válaszon alapult. Az előzetesen legalább egy BTK-gátlóval kezelt és a PAS-ba bevont betegek hatásossági eredményei: objektív terápiás válaszarány (teljes

terápiás válasz + parciális válasz) 56,7% (95% CI: 45,8; 67,1); CR: 18,9%; PR 37,8%; a válasz időtartama medián 17,61 hónap (95% CI: 7,29; 27,24). Az adatok lezárásának időpontja: 2022. július 29. A válasz időtartamának medián követési ideje 12,68 hónap volt. A PAS-ban szereplő 90 beteg közül 79-en kaptak legalább 1, napi egyszeri 200 mg-os dózist. A 79 beteg közül 77-en kezdték meg a kezelést a napi egyszeri 200 mg-os dózissal, 1 esetben a dózist egy kisebb dózissal emelték meg, 1 esetben pedig a dózist egy nagyobb dózissal csökkentették le. A kezelés medián időtartama 5,24 hónap volt (tartomány: 0,2–39,6 hónap). Az 51 kezelésre reagáló beteg esetében a terápiás válaszig eltelt medián idő 1,84 hónap volt (tartomány: 1,0–7,5 hónap).

Bár az alcsoportelemzésekben csak korlátozott számú beteg vett részt, klinikailag jelentős hatásossági eredményeket figyeltek meg a fontos alcsoportokban, beleértve azokat a betegeket is, akiknél intolerancia vagy progresszió miatt leállították a korábbi BTK-gátló-kezelést, valamint függetlenül a korábbi terápiák számától és típusától.

A pirtobrutinib teljes biztonságossági profilja látszólag konzisztens a többi, már engedélyezett BTK-inhibitoréval. A legjelentősebb toxicitást a nagyfokú hematológiai toxicitás, az infekciók és az alacsony fokozatú gastrointestinalis események jelentik.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy az alkalmazási előírás a 2022. júliusi adatszárás alapján készült, és a Kérelmező az elemzésben ezeket a hatásossági adatokat használja fel. Azóta a vállalat bemutatta a 2023. májusi adatszárás eredményeit is. A vizsgálat egyes adatszárásainak eredményeiről a TéF az alábbi összefoglalást készítette (2. táblázat).

2. táblázat – A BRUIN vizsgálat adatzárásainak eredményei

Adat-zárás	Populáció	Utánkövetés mediánja	med. ORR	CR	PR	DoR	med. PFS	med. OS
2020. szept.	n=56	6 hónap	52%	25%	27,7%	-	-	-
2022. január	n=90 (PAS)	a többségnél legalább 9 hónap a válasz kialakulásától számítva	57,8% (46,9–68,1)	...	...	21,59 hónap (7,46–...)	7,36 hónap (5,32–12,45)	- (14,75–...)
2022. július	n=90 (PAS)		56,7% (45,8–67,1)	18,9%	37,8%			
		12, 68 hónap				17,61 hónap (7,29–27,24)		
		13,77 hónap					7,36 hónap (5,32–13,34)	
		23,52 hónap						23,49 hónap (15,9–...)
2023. május	n=152		49,3% (41,1–57,6)	15,8%	33,6%			
		14,7 hónap				21,6 hónap (9,2–27,2)		
		15,9 hónap					5,6 hónap (5,3–9,2)	
		24,2 hónap						25,3 hónap (17,1–...)

Forrás: TêF saját szerkesztés a publikáció, az EPAR és a beadott dokumentáció alapján

A 2023. májusi adatzárás szerint az első válaszig eltelt medián idő 1,8 hónap (0,8–13,8 hónap) volt.

A készítmény engedélyezése alapjául szolgáló vizsgálat egykarú, fázis I/II-es vizsgálat volt, mely a relatív hatásosság jellemzésére nem alkalmas.

A támogatási kérelem részeként benyújtott klinikai elemzés, valamint a bemutatott klinikai bizonyítékok alapján az elemzés hatókörében a vizsgált beavatkozás nyújtotta klinikai többletelőny megléte nem igazolható.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő / betegszám kiszámítása a klinikai többletelőny meglétének nem igazolható volta miatt nem releváns.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A hatásossági eredmények (ORR, PFS aránya 18 hónap után, 18 hónapos vagy hosszabb OS-t elérő betegek aránya) elsősorban az egykarú, I/II. fázisú BRUIN vizsgálat 2022. januári adatzárásán alapulnak. A biztonságossági eredmények forrása a 2022. januári adatzárás.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a NEAK adatszolgáltatása alapján a magyar gyakorlat a komparátorkosárban nem szereplő terápiákat is tartalmaz, melyek a brentuximab-vedotin, a nivolumab és az obinutuzumab készítmények.

A Jaypirca 100 mg filmtabletta esetében a várható éves terápiás költség XXX Ft.

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a pirtobrutinib terápia alapesetben SoC terápiával kerül összevetésre. Az SoC terápia a modell alapeseti beállításai alapján acalabrutinib, bendamustine, bortezomib, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicin, ibrutinib, lenalidomide, rituximab, venetoclax és vincristine terápiák becsült felhasználás szerint súlyozott alkalmazását feltételezi. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 28 napos ciklusokban betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol, a Kérelmező által beküldött egészség-gazdaságtani elemzés alapján az Egyesült-Királyságban feltüntetett várható élettartam alapján, mely 69 éves korban 16,6 év.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a magyar adatok alapján a 69 éves korban várható élettartam 13,7 év, így a Kérelmező által alapesetben alkalmazott időtáv nem felel meg a magyar viszonyoknak.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, I/II. fázisú BRUIN vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a pirtobrutinib egykarú BRUIN vizsgálatból, valamint a ConcertAI onkológiai adatbázisból, valamint külső adatokból, például brit regiszteradatokból, a hasznossági adatok szekunder forrásokból (a Simons et al. 2021, valamint a modell alapesetében a NICE (2016)), az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a pirtobrutinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,8 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az SoC terápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott teljes élettartam (16,6 év) időtávon. Ennek megfelelően a pirtobrutinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (13 646 624 Ft/QALY).

A pirtobrutinib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Jaypirca 100 mg filmtabletta gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a pirtobrutinib terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 14, 21, 24 és 25 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Jaypirca 100 mg filmtabletta listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft. Az I/II. fázisú BRUIN vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben (11,89 hónap) a Jaypirca 100 mg filmtabletta esetén XXX Ft. A komparátor SoC terápia esetén, a Kérelmező alapesetében alkalmazott felhasználási arányokat figyelembe véve a különálló gyógyszeres terápiás költség az első hat ciklusban ciklusonként 791 174 Ft, a hetedik ciklustól kezdve pedig 573 707 Ft. Az Jaypirca 100 mg filmtabletta gyógyszeres kezelés költsége ciklusonként XXX Ft, a teljes kezelés időtartamára, évente pedig XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a pirtobrutinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az SoC terápia komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

Az elkészített elemzések eredményeit ugyan nem befolyásolja, de annak relevanciáját érintheti, hogy a Kérelmező a TéF által javasolt és publikusan elérhető Strukturált Kérelmezői Sablon helyett saját dokumentumsablont használt a klinikai és egészség-gazdaságtani elemzések elkészítéséhez. A Technológia-értékelő Főosztály kerülendő gyakorlatnak tartja a Strukturált Kérelmezői Sablontól eltérő dokumentumsablon használatát, mert az növeli az elemzések közötti heterogenitást, és nehezíti a kritikai értékelési módszertan alkalmazását.

7.1. Orvosszakmai limitációk

A legfrissebb, 2023. májusi adatzáras eredményei – bár elérhetők, és a PAS-nál nagyobb betegszám mellett vizsgálták a kimeneteket – nem szerepelnek az elemzésben.

Az egykarú I/II. fázisú vizsgálat evidenciaszintje alacsony, a clinicaltrials.gov-on az eredmények nem elérhetők.

A hatásosságra vonatkozó bizonyítékok nagyfokú bizonytalanságot hordoznak a vizsgálat elrendezéséből adódó torzítási kockázat miatt.

A komparátorokkal szembeni orvosszakmai összehasonlítás hiányzik. A klinikai többletelőny megléte evidenciák hiányában nem megállapítható.

A készítmény egy évig érvényes, feltételes forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik.

A készítmény unmet need kielégítését célozza.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy az alapesetben alkalmazott időtáv túl hosszú. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező által választott komparátor kosár nem teljesen feleltethető meg a hazai gyakorlatnak, továbbá, hogy az alkalmazási arányok szintén nem a hazai gyakorlatnak megfelelően kerültek alkalmazásra. Ezen felül a hetedik ciklus után, a komparátor terápiák esetében nem a modell alapján nem minden beteg részesül kezelésben, akinek kellene. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a komparátorválasztás és a komparátor kosárban található készítmények alkalmazási aránya egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

A Technológia-értékelő Főosztály javasolja, hogy a Szakmai Kollégiummal történő egyeztetés után a komparátor kosár kerüljön frissítésre a hazai gyakorlatnak megfelelően, az elemzés felülvizsgálatához.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a TTD, PFS és OS végpontokra illesztett parametrikus eloszlások nem minden esetben a legjobban illeszkedő eloszlást alkalmazza a modell. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az illesztésre került parametrikus eloszlások egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős. A Kérelmező ezt azzal indokolta, hogy az alkalmazott eloszlások vizuálisan jobban tükrözik a valóságot, azonban mind a PFS mind pedig az OS esetében túlbecsülik a hosszútávú túlélést mindkét kar esetében.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező által bemutatott összehasonlítás indirekt összehasonlítás, így bizonytalanságokkal terhelt. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az indirekt összehasonlításból származó bizonytalanság nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős lehet.

8. Nemzetközi kitekintés

A TéF egyetlen értékelést sem tudott azonosítani a nemzetközi technológiaértékelő testületek részéről. Egyedül a brit NICE-nál van készülőben értékelés, amely egyelőre felfüggesztésre került (2024.03.29-én), mivel a cég nem kívánt benyújtani beadványt az evidenciákról.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **pirtobrutinib** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte evidenciák hiányában nem megállapítható a standard of care komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **PFS** és a klinikailag relevánsnak tekinthető **OS végponton**.

A megjelölt indikációban fennáll a kielégítetlen terápiás szükséglet (unmet medical need).

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a pirtobrutinib alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az SoC terápia komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján az SoC terápia komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron

nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a pirtobrutinib terápia költséghatékonyságának igazolásához. A Jaypirca 100 mg filmtabletta társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt: A kezelés időtartama nem éri el az egy évet, a modellben alkalmazott adatzárás alapján a medián OS körülbelül két év. MCL-ben a pirtobrutinib alkalmazásáról klinikai evidenciák csak a 24 hónapos BRUIN I/II. fázisú vizsgálatból állnak rendelkezésre, hosszabb távú eredmények nem elérhetők. Folyamatban csak cBTKi-terápiánál betegek körében végzett vizsgálat van.

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