

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Verimmus 5 mg és 10 mg tabletta 30x buborécsomagolásban (6x5 és 3x10)** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék kiemelt támogatását kéri a következő indikációs ponton: EÜ100 8/c

„Rosszindulatú daganatos betegségek, az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatokban.”

A készítmény hatóanyaga, az L01XE10 (L01EG02 mTOR kináz gátló; PUPHA) ATC-kódú **everolimusz**, mely jelenleg támogatott:

- a 0,25; 0,5 és 0,75 mg hatóanyag-tartalmú készítmények az EÜ100 7/a. ponton az alábbi indikációban támogatottak: transzplantált beteg részére az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatokban
- az 5 és 10 mg hatóanyag-tartalmú készítmények:
 - EÜ100 8/i4. ponton: lokálisan, lokoregionálisan előrehaladott vagy metasztatikus, hormonreceptor pozitív emlőrákban, tamoxifen és aromatase-gátló - vagy ha a beteg korábban tamoxifent nem kapott, aromatase-gátló - kezelés után bekövetkező progresszió (elváltozások méretének 25%-os növekedése, vagy új góccok megjelenése) esetén
 - EÜ100 37/b. ponton: metasztatizáló vesesejtes karcinóma (MRCC) kezelésére a folyamat WHO kritériumok szerint definiált progressziójáig - a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján

A Verimmus 5 mg alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Hormonreceptor-pozitív, előrehaladott emlőrák

A Verimmus a hormonreceptor-pozitív, HER2/neu-negatív, előrehaladott emlőrák kezelésére javallott, exemesztánnal kombinációban, olyan posztmenopauzában lévő nőknél, akiknek nem szteroid aromatáz-inhibitorral történt kezelés utáni recidívát vagy progressziót követően nincs tünetekkel járó visceralis betegsége.

Pancreas eredetű neuroendokrin tumorok

A Verimmus az inoperábilis vagy metasztatikus, jól vagy közepesen differenciált, pancreas eredetű neuroendokrin tumorok kezelésére javallott, progresszív betegségben szenvedő felnőtteknél.

Gastrointestinalis vagy pulmonalis eredetű neuroendokrin tumorok

A Verimmus az inoperábilis vagy metasztatikus, jól differenciált (1. fokozat vagy 2. fokozat), gastrointestinalis vagy pulmonalis eredetű, nem funkcionáló neuroendokrin tumorok kezelésére javallott, progresszív betegségben szenvedő felnőtteknél.”

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A nemzetközi irányelvek alapján, az egyes terápiák ajánlott vonalosságát is figyelembe véve, a különböző indikációkban az alábbi kezelések alkalmazhatók az everolimusszal egy vonalban:

- Előrehaladott, Grade 1-2, pancreas eredetű neuroendokrin tumorok (P-NET): szunitinib, szomatosztatin analógok (SSA - octreotid, lanreotid), radioaktívan jelölt szomatostatin analógok (peptide receptor radiation therapy – PRRT, pl. 177Lu-Dotatate, 90Y-Dotatoc), illetve kemoterápia: streptozocin+fluorouracil (STZ/5-FU), capecitabin+temozolomid (CAPTEM)
- Előrehaladott, Grade 1-2, gastrointestinalis eredetű, nem funkcionáló neuroendokrin tumorok (GI-NET): PRRT, interferon alfa (IFN α)
- Előrehaladott, Grade 1-2, pulmonalis eredetű, nem funkcionáló neuroendokrin tumorok (Pulm-NET): SSA, radioterápia (RT), PRRT, illetve kemoterápia: cisplatin+etoposid+/-RT, carboplatin+etoposid+/-RT, CAPTEM.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A 2.1 bekezdésben felsorolt készítmények közül az everolimusz és szunitinib egyedi méltányosság keretében alkalmazható, a SSA-ok és IFN α EÜ100 8/c ponton, a lutécium (177Lu)-oxodotreotid EÜ100 8/h ponton, illetve kemoterápiás kezelések támogatottak.

A generikus jogalapon törzskönyvezett everolimusz hatóanyagú, támogatással elérhető készítmények a kérelemben szereplő Verimmus Everolimus Krka, Sandoz, és Onkogen termékek illetve a szintén támogatott referencia terméként megjelölt Afinitor készítmények, egymással helyettesíthetők. Megjegyzendő, hogy a Sandoz termék csak P-NET indikációban engedélyezett.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező nem jelölt meg komparátor terápiát.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, progressziót lassító hatással rendelkezik.

Előrehaladott, Grade 1-2 neuroendokrin tumoros felnőttek esetében az everolimusz hatásosságát és biztonságosságát az alábbi vizsgálatokban elemezték:

RADIANT-4

Multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, fázis III. vizsgálat, melybe $n=302$, előrehaladott, progresszív betegségben szenvedő, jól vagy közepesen differenciált (WHO klasszifikáció szerinti Grade 1-2), nem funkcionáló, tüdő- vagy gasztrointesztinális neuroendokrin tumorral rendelkező (Pulm-NET, GI-NET) beteget válogattak be. A betegek best supportive care (BSC) mellett 2:1 arányban vagy napi 10 mg everolimuszt ($n=205$) vagy placebo kaptak ($n=97$). Az elsődleges végpont a radiológiailag igazolt PFS volt, a másodlagos végpontok a következők voltak: teljes túlélés (OS), objektív válaszáta (ORR), betegség kontroll ráta, életminőség (HRQOL), WHO performance státusz, farmakokinetika, chromogranin A és neuron specifikus enoláz változása, biztonságosság. A medián követési idő 21 hónap volt. Eredmények: A medián PFS 11,0 vs. 3,9 hónap volt az everolimusz és placebo karokon, mely alapján az everolimusz 52%-kal csökkentette a progresszió vagy halál kockázatát (HR: 0,48; 95% CI: 0,35–0,67; $p<0,00001$). Az első interim analízisnél nem szignifikáns OS előny mutatkozott az everolimusz javára (HR: 0,64; 95% CI: 0,40–1,05; one-sided $p=0,037$, az előre meghatározott statisztikai szignifikancia határa: 0,0002), de az OS adatok még éretlenek. A biztonságossági eredmények összhangban voltak az everolimusz ismert mellékhatás-profiljával.

RADIANT-3

Multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, fázis III. vizsgálat, melybe $n=410$, Grade 1-2 pancreas neuroendokrin tumorral (P-NET) rendelkező beteget válogattak be, akik esetében 12 hónapon belüli radiológiai progresszió volt igazolható. A betegek BSC mellett 1:1 arányban vagy napi 10 mg everolimuszt ($n=207$) vagy placebo kaptak ($n=203$). Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt, a másodlagos végpontok a következők voltak: OS, ORR, válasz időtartama, biztonságosság. A placebo karon résztvevők progressziója esetén a betegek nyílt elrendezésben everolimusszal folytathatták a vizsgálatot. A medián követési idő 17 hónap volt. Eredmények: A medián PFS 11,0 vs. 4,6 hónap volt az everolimusz és placebo karokon, mely alapján az everolimusz 65%-kal csökkentette a progresszió vagy halál kockázatát (HR: 0,35; 95% CI: 0,27–0,45; $P<0,001$). A mellékhatások főként grade 1-2 súlyosságúak voltak, a biztonságossági eredmények összhangban voltak az everolimusz ismert mellékhatás-profiljával.

Az érett OS adatok 6,3 hónapos, nem szignifikáns túlélési előnyt igazoltak az everolimusz javára (medián OS 44,0 vs. 37,7 hónap; HR: 0,94; 95% CI: 0,73–1,20; $P=0,30$), de megjegyzendő, hogy a megengedett crossover befolyásolhatta az eredményeket.

RADIANT-2

Multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, fázis III. vizsgálat, melybe $n=429$, Grade 1-2, irrezekábilis vagy metasztatikus neuroendokrin tumorral rendelkező beteget válogattak be, akik esetében 12 hónapon belüli radiológiai progresszió volt igazolható. A betegek 28 naponta adott, 30 mg im. Octreotid LAR mellett 1:1 arányban vagy napi 10 mg everolimuszt ($n=216$) vagy placebot kaptak ($n=213$). Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt, a másodlagos végpontok a következők voltak: OS, ORR, az CgA és NSE koncentrációjának változása, biztonságosság. A placebo karon résztvevők progressziója esetén a betegek nyílt elrendezésben everolimusszal folytathatták a vizsgálatot. A medián követési idő 28 hónap volt. Eredmények: A medián PFS 16,4 vs. 11,3 hónap volt az everolimusz és placebo karon, mely alapján az octreotid+everolimusz 23%-kal csökkentette a progresszió vagy halál kockázatát az octreotid+placebohoz képest (HR: 0,77; 95% CI: 0,59–1,00; one-sided log-rank test $p=0,026$; a szignifikancia előre meghatározott határa: 0,0246). A mellékhatások főként grade 1-2 súlyosságúak voltak, a biztonságossági eredmények összhangban voltak az everolimusz ismert mellékhatás-profiljával.

Az érett OS adatok alapján nem igazolódott szignifikáns túlélésbeni különbség (medián OS: 29,2 hónap az everolimusz és 35,2 hónap a placebo karon (HR: 1,17; 95% CI: 0,92-1,49), de megjegyzendő, hogy a megengedett crossover befolyásolhatta az eredményeket.

4.2. Relatív hatásosság

A kérelemben komparátor terápia nem került megjelölésre.

Az indikációkban alkalmazható kezeléseket közvetlenül összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A kérelmezett indikációkban a nemzetközi irányelvek az alábbi ajánlásokat fogalmazzák meg az everolimusszal kapcsolatban:

	P-NET	GI-NET	Pulm-NET
ESMO (ESMO-MCBS v1.1 score: 3)	-G1 stabil vagy lassan növvő: <u>másodvonalon</u> SSA után, vele azonos helyen: SUN, STZ/5-FU, CAPTEM -G2: <u>első vonalban</u>, vele azonos helyen: SUN, STZ/5-FU, CAPTEM -SSTR neg: <u>első vonalban</u>, vele azonos helyen: SUN, STZ/5-FU, CAPTEM	-G1/2, SSTR poz, Ki67<10%, <u>lassan növvő</u>: SSA és PRRT után <u>harmadik vonalban</u> -G2, Ki67: 10-15% <u>vagy gyorsan növvő</u>: <u>első vonalban</u> - SSTR neg: <u>másodvonalon</u> lokoregionális terápia után	<u>AC vagy jelentősen progresszív vagy SSA után: első vonalban</u>, vele azonos helyen: TEM alapú kemoterápia
NCCN	<u>Progresszió esetén, SSA után</u>, vele azonos helyen: SUN, PRRT, CAPTEM, májat célzó terápia, egyéb citotoxikus kemoterápia	<u>Első vonalban</u>, vele azonos helyen: PRRT	<u>Irrezekábilis</u>: -TC: <u>első vonalban</u>, vele azonos helyen: obszerváció, SSA, CAPTEM, RT -AC: <u>első vonalban</u>, vele azonos helyen: obszerváció, SSA, CIS+ETO+/-RT, CARB+ETO+/-RT, CAPTEM <u>Metasztatikus</u>: -TC vagy AC vagy szimptomatikus vagy progresszív: : <u>első vonalban</u>, vele azonos helyen: obszerváció, SSA, PRRT, CIS+ETO, CARB+ETO, CAPTEM, máj célzatú terápia
ENETS	-insulinoma: <u>másodvonalon</u>, vele azonos helyen: IFNα, PRRT -nf, G1, kis méret, aszimp: <u>másodvonalon</u>, vele azonos helyen: SUN, CAPTEM, STZ/5-FU, STZ/DOX -nf, G2, nagy méret vagy szimptomatikus vagy progresszív: kemoterápia után <u>másodvonalonban</u>, vele azonos helyen: SUN	-G1, kis méret, aszimp.: SSA után <u>másodvonalon</u>, vele azonos helyen: PRRT, IFNα -G2 vagy nagy méret vagy tünet vagy progresszív, SSTR neg: <u>első vonalban</u>, vele azonos helyen: IFNα	<u>AC vagy progresszív: első vonalban</u>, vele azonos helyen: SSA, IFNα, TEM alapú kemoterápia, PRRT

NANETS	-<u>SSTR poz</u>: SSA után <i>másodvonalba</i>n, vele azonos helyen: SUN, PRRT -<u>SSTR neg</u>: nincs konszenzus -<u>nagy tumorvolumen vagy szimptomatikus, nf</u>: nincs preferált szekvencia, további lehetőségek: SUN, SSA, CAPTEM, STZ bázisú kemoterápia	-<u>SSTR poz</u>: SSA után <i>másodvonalba</i>n, vele azonos helyen: PRRT, IFNα, májat célzó terápia -<u>Progresszív, SSTR neg: első vonalba</u>n, vele azonos helyen: májat célzó terápia	Nincs konszenzus.
---------------	---	--	-------------------

SSTR – szomatosztatin receptor, SSA – szomatosztatin analóg, SUN – szunitinib, IFN α – interferon-alfa, PRRT – Peptidreceptor radionuklid kezelés, STZ – streptozocin, 5-FU – 5-fluorouracil, CAP-capecitabine, TEM – temozolomide, CIS – cisplatin, CARB – carboplatin, ETO – etoposide, DOX – doxorubicin, RT – radioterápia, TC – típusos karcinoid, AC – atipikus karcinoid

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

1. táblázat: A Verimmus gyógyszerkészítmény és egyéb alternatív terápiák költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Havi terápiás költség	11 hónapra vetített terápiás költség
Verimmus 30x 5mg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Verimmus 30x 10 mg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Pulmonális-NET						
Everolimus 30x 10 mg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Pancreas-NET						
Everolimus 30x 10 mg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Sunitinib 30 x 37,5 mg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Lutathera® (csak SSR+ betegség esetén)	XXX Ft	XXX Ft			XXX Ft	
Gastrointestinalis-NET						
Everolimus 30x 10 mg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Lutathera® (csak SSR+ betegség esetén)	XXX Ft	XXX Ft			XXX Ft	

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

*A Csillaggal megjelölt bruttó fogyasztói ár esetében a Kérelmező más értékkel számolt, azonban a TéF saját számításai alapján módosított összeggel kerül be a táblázatba

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez teljeskörű gazdasági elemzés nem készült. A Kérelmező által küldött hiányos egészség-gazdaságtani elemzés említés szintjén tartalmazza az everolimusz alternatív terápiáinak felsorolását és azok havi szintű terápiás költségét. A részletes betegszámbecslés nem történt, ugyanakkor a 2019-2021. közötti esetszámok alapján a Kérelmező becslése szerint az everolimusz kezelésbe vonható betegek száma „várhatóan eléri az 50-et”, mely a befogadást követő két évben „tervezhetően nem változik. A Kérelmező nem jelölt meg komparátort. Szenárióelemzés és költségvetési-hatáselemzés nem készült.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A beadvány erre vonatkozó adatokat és az azokból levonható következtetéseket nem tartalmazza.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A beadvány erre vonatkozó adatokat és az azokból levonható következtetéseket nem tartalmazza.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A kérelem Magyarországon NET-ban szenvedő betegekről publikusan hozzáférhető adatbázis hiányában a Kérelmező ENETS jelentésből származtatott adatai alapján, a NET indikációban felírt everolimusz kezelt betegek száma jelentősen emelkedő tendenciát mutatott 2019 – 2021 között. Ezek alapján, a Magyarországon NET indikációban ellátott betegek száma jelenleg meghaladhatja az évi 50 esetszámot. A Kérelmező piaci részesedésre vonatkozó adatot nem szolgáltatott.

2. táblázat: Kérelmező által beküldött betegszámbecslés 2019-2021:

Év	Egy centrum szakértői adata	Becsült magyarországi összes eset
2019	8	40
2020	13	65
2021 (még nem véglegesített)	18	90

Forrás: Kérelmező által beküldött betegszámbecslés

A Kérelmező a következő 3 évre változatlanul 50 beteget feltételez. A Kérelmező által beküldött táblázatban az esetszám 40-90 körüli esetszámot mutat be az elmúlt három évre, így feltételezhetően a betegszám alulbecsült. **A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet**, hogy a piaci felfutás becslése nem kellőképpen megalapozott. A benyújtott kérelemben található adatok alapján a NET indikációban felírt everolimusz kezelt betegek száma jelentősen emelkedő tendenciát mutatott 2019 – 2021 között. Ezek alapján, a Magyarországon NET indikációban ellátott betegek száma jelenleg meghaladhatja az évi 50 esetszámot. Továbbá, az elmúlt év átlagában az everolimusz hatóanyag egyedi forgalma havi szinten 700-800 DOT nagyságrendű, ez a teljes everolimusz DOT-forgalom kb. 25 %-a, és ezen belül a Verimmus több, mint 70 %-ot reprezentál. Mivel az everolimusz egyedi finanszírozásában való forgalmazásnak jelenleg két fő forrása a NET indikációban alkalmazott, illetve az indikáción túli, de egyedi engedéllyel való kezelések, így várhatóan az indikáción túlmutató esetek változatlanul egyedi kérelemmel kerülnének finanszírozásra, míg a NET indikációban valószínűsíthető, hogy az adminisztrációs terhek elkerülése érdekében, gyakrabban alkalmaznák a Verimmus készítményt.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az alkalmazási előírásban szereplő dozírozás alapján a Verimmus napi 10 mg-os dózisát nem tolerálható mellékhatás esetén 5 mg/nap adagra kell mérsékelni, esetleg teljesen el kell hagyni. A tervezett összdózis és a mellékhatások miatt csökkentett összdózis aránya adja a relatív dózisintenzitást (RDI). Az egy átlagos beteg által felhasznált everolimusz terápia kalkulálásához figyelembe vett értékeket az alábbi táblázat ismerteti, melyek az everolimusz regisztrációs Fázis-III vizsgálataiból származnak.

3. táblázat: Kérelmező által beküldött átlagos terápia hossza és RDI értékek

fázis-III vizsgálat	PFS medián értéke (független radiológiai értékelés szerint)	RDI medián értéke
RADIANT-3	11,04 hónap	0,86
RADIANT-4	11,01 hónap	0,9

Forrás: A benyújtott kérelem alapján

A hazai ellátásbeli tapasztalatok szerint megközelítőleg a betegek 40%-a esetében szükséges az everolimusz dózist a terápia első egy-két hónapja után 5 mg-ra csökkenteni. Ez a klinikai vizsgálatok eredményeinél kicsivel alacsonyabb RDI értéket eredményez. A kalkulált átlagos betegenkénti összdózis így 2760 mg-nak, az RDI 0,84-nek adódik.

Így a 11 hónapos terápia esetén a támogatáskiáramlás a Verimmus 5 mg-os kiszerelésénél XXX Ft, a 10 mg-os kiszerelésnél XXX Ft a terápiás költség, így 50 fős betegköltséggel számolva XXX Ft, illetve XXX Ft lenne. Az alkalmazási előírás alapján, figyelembe véve a dóziscsökkentések arányát, XXX Ft támogatáskiáramlás várható.

A Kérelmező nem számszerűsített költségvetési hatást a támogató döntést követő 1-3 évre. A Technológia-értékelő Főosztály becslése alapján, a rendelkezésünkre álló információk alapján 3 évre publikus, támogatotti áron összesen XXX Ft támogatáskiáramlás várható.

6.3. Költségvetési hatás

A beadvány erre vonatkozó adatokat és az azokból levonható következtetéseket nem tartalmazza.

Az everolimusz egyedi forgalma havi szinten ~900 és 1000 DOT nagyságrendű (2021. NEAK gyógyszerforgalmi adatok alapján), ez a teljes everolimusz DOT-forgalom 27%-a, és ezen belül a Verimmus több, mint 93 %-ot reprezentál.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Kérelmező nem jelölt meg komparátor terápiát.

A klinikai vizsgálatok OS adatai éretlenek, vagy nem bizonyultak szignifikánsnak. Ugyanakkor a megengedett crossover jelentős befolyással bírhatott ezen adatokra. Mindazonáltal a többlet egészségnyereség mértéke így bizonytalan.

Mivel a terápiás szekvencia egyénre szabott, így a követő terápiák hatásosságáról és mintázataról nem áll rendelkezésre elegendő információ.

A kérelmezett indikációs körben nem áll rendelkezésre hazai irányelv vagy finanszírozási protokoll.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez teljeskörű gazdasági elemzés nem készült. A Kérelmező az everolimus alternatív terápiáit és azok havi szintű terápiás költségét ismertette. Ezen felül bemutatta a betegszám becslést a kérelmezett indikációban az elmúlt három évre visszamenőleg, melynek forrását nem ismertette. Részletes betegszámbecslés nem történt, ugyanakkor a 2019-2021. közötti esetszámok alapján a Kérelmező becslése szerint az everolimusz kezelésbe vonható betegek száma „várhatóan eléri az 50-et”, mely a befogadást követő két évben „tervezhetően nem változik”. Szenárióelemzés és költségvetési-hatáselemzés nem készült.

A Kérelmező nem nyújtott be adatokat a befogadást követő évekre várható betegszámmal kapcsolatban. A kérelem nem tartalmaz költségvetési-hatáselemzést. A Kérelmező nem jelölt meg komparátort. A Kérelmező nem jelöl meg időtávot, és nem elemzett, csatolt illetve hasonlított össze adatokat. A Kérelmező nem nyújtott be egészség-gazdaságtani modellt.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE az everolimusz alkalmazását jól vagy közepesen differenciált, irrezekábilis vagy metasztatikus, pancreas kiindulású neuroendokrin tumorok esetén, progresszív betegségben szenvedő felnőttek, illetve jól differenciált (grade 1-2), nem funkcionáló, irrezekábilis vagy metasztatikus, gasztrointesztinális vagy tüdő kiindulású neuroendokrin tumorok esetén, progresszív betegségben szenvedő felnőttek esetében ajánlja. Az iroda pozitív javaslatot fogalmazott meg PAS mellett. Kiemeli továbbá a tüdő eredetű NET terápiájában jelenlévő, nagymértékű, kielégítetlen terápiás szükségletet. Részletezi továbbá, hogy P-NET indikációban az everolimusz megfelel az end-of-life kritériumoknak (várható élettartam kevesebb, mint 24 hónap, és a terápiával ez legalább 3 hónapot hosszabbodik), GI-NET indikációban nem felel meg, viszont költséghatékony, Pulm-NET indikációban sem felel meg a kritériumoknak, de a költséghatékonysági becslések és a kevés terápiás lehetőség miatt ajánlják az alkalmazását.

Az SMC a fent részletezett indikációkban kiemeli az everolimusz PFS-t prolongáló hatását, ugyanakkor javasolja a PAS vagy egy ezzel egyenértékű vagy alacsonyabb listaár figyelembe vételét a GI- és Pulm-NET indikációban.

A HAS értékelése alapján az everolimusz klinikai haszna jelentős, ugyanakkor a hozzáadott értéke nem bizonyított (tekintve a klinikai vizsgálatok OS és QoL eredményeit) a progresszív, nem funkcionáló, jól differenciált irrezekábilis vagy metasztatikus, gasztrointesztinális neuroendokrin tumorral rendelkező felnőttek terápiájában. Az iroda kiemeli továbbá, hogy a betegek csaknem egyharmadánál volt megfigyelhető a kezelés mellékhatások miatti megszakítása. Az értékelés pancreas indikációs körre való kiterjesztése során szintén jelentős klinikai hasznót, és csekély hozzáadott értéket állapítottak meg.

A kanadai CADTH feltételelesen, a költséghatékonyság szintjét elérő árcsökkentés esetén javasolta az everolimusz támogatását irrezekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, jól differenciált, nem funkcionáló GI- vagy Pulm-NET indikációban, 6 hónapon belül dokumentált betegség progresszióval és jó performance státusszal. A terápiát a betegség progressziójáig vagy nem tolerálható mellékhatások megjelenéséig javasolt folytatni.

Az IQWiG, NCPE és ICER irodák honlapján a releváns indikációban értékelés nem volt azonosítható.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható, ugyanakkor a Kérelmező nem jelölt meg komparátor terápiát, így a készítmény relatív hatásosságáról és hozzáadott értékéről a **TéF** nem tud nyilatkozni.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről teljeskörű egészség-gazdaságtani és költségvetési hatás elemzések elkészítése szükséges. Ennek hiányában a készítmény költséghatékonysága és költségvetési hatása nem megítélhető.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott a fentebb felsorolt limitációkra való tekintettel.