

1 Nyilvános összefoglaló

1.1 Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Tasigna 150 mg kemény kapszula, 112x** készítmény áremelésére irányul.

A készítmény hatóanyaga az L01EA03 (korábban L01XE08) ATC kódú **nilotinib**, mely **jelenleg támogatott**.

A Tasigna 150 mg kemény kapszula készítmény jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül:

- normatív 0%;
- kiemelt, indikációhoz kötött támogatás:

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;

- közgyógy ellátás terhére kiváltható.

A Tasigna 150 mg kemény kapszula készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

A Tasigna az alábbiak kezelésére javallott:

- felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél újonnan diagnosztizált, Philadelphia kromoszóma-pozitív, krónikus myeloid leukaemia (CML) krónikus fázisában,

- felnőtt betegeknél a Philadelphia kromoszóma-pozitív CML krónikus és akcelerált fázisában, olyan esetekben, amelyek a korábbi kezelésre rezisztenciát vagy intoleranciát mutattak, beleértve az imatinibet. Blasztos krízisben lévő CML-es betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre hatásossági adatok,

- gyermekgyógyászati betegeknél a Philadelphia kromoszóma-pozitív CML krónikus fázisában, olyan esetekben, amelyek a korábbi kezelésre rezisztenciát vagy intoleranciát mutattak, beleértve az imatinibet is.

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Tasigna 150 mg/ 200 mg kemény kapszula
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4, Írország
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/07/422/006
Forgalomba hozatal dátuma:	2007. november 19.
Forgalomba hozatali engedély jogalapja, jellemzői:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2023. május 10.-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban T&F), 2023. június 29-i véleményezési határidővel. A kérelem megfelel a formai és tartalmi követelményeknek.
A kérelem NEAK regisztrációs száma	230505/6
A kérelem OGYÉI iktatószáma	OGYÉI/31871-2/2023
	 Merész Gergő főosztályvezető

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 dasatinib és a bozutinib, ill. 3. generációs hatóanyag a ponatinib, új támadásponttal bír az aszcininib. Gyermekeknek is adható az imatinib, a dasatinib 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 dasatinib és a nilotinib. Dasatinib vagy nilotinib rezisztencia, illetve intolerancia esetén bozutinib vagy ponatinib adható.

2.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

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

A TéF felhívja a figyelmet, hogy egyéb nilotinib hatóanyagú készítmény nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, és nem érhető el támogatott formában.

Az EMA-nál nem áll engedélyezés alatt nilotinib generikus készítmény, az FDA egy készítményt engedélyezett feltételesan, 2024 januári életbe lépéssel.¹

3 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján:

- hatásmechanizmus röviden:

A nilotinib a BCR-ABL onkoprotein ABL tirozinkináz aktivitásának hatékony gátlója mind sejtvonalakban, mind primer Philadelphia kromoszóma-pozitív leukaemia sejtekben és aktivitással rendelkezik a BCR-ABL 32/33 imatinib-rezisztens mutáns formái ellen. A nilotinib sejtvonalakban és CML betegekből származó primer Philadelphia kromoszóma-pozitív leukaemia sejtekben szelektíven gátolja a sejtosztódást és apoptózist indukál. Murin CML modellekben a nilotinib monoterápia orális alkalmazást követően csökkentette a tumortömeget, és meghosszabbította a túlélést.

- alkalmazás módja:

A Tasigna-t naponta kétszer kell szedni, kb. 12 órás időközönként, és nem szabad táplálékkal együtt bevenni. A kemény kapszulákat egészben, vízzel kell lenyelni. Nem szabad táplálékot fogyasztani a dózis bevétele előtti 2 órában és a dózis bevitelét követő legalább egy órában.

- dozírozás:

A kezelést addig kell folytatni, ameddig az klinikailag előnyös, illetve amíg elfogadhatatlan toxicitás nem lép fel.

Adagolás Philadelphia kromoszóma-pozitív CML-ben szenvedő, felnőtt betegeknél

- az újonnan diagnosztizált, a CML krónikus fázisában lévő betegeknél naponta kétszer 300 mg,

- a CML krónikus vagy akcelerált fázisában lévő olyan betegeknél, akik korábbi kezelésre rezisztenciát vagy intoleranciát mutattak, naponta kétszer 400 mg.

Adagolás Philadelphia kromoszóma-pozitív CML-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél

A gyermekgyógyászati betegeknél történő adagolás egyéni, és a testfelszínen alapul (mg/m^2). A nilotinib ajánlott adagja naponta kétszer $230 \text{ mg}/\text{m}^2$, a legközelebbi 50 mg -os dózisszintre kerekítve (a 400 mg -os legnagyobb napi egyszeri dózisig). A Tasigna kemény kapszula különböző hatáserősségei kombinálhatók a kívánt dózis elérése céljából.

A 2 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél nem állnak rendelkezésre terápiás tapasztalatok. Nincsenek adatok a 10 évesnél fiatalabb, újonnan diagnosztizált gyermekgyógyászati betegeknél, és korlátozott adatok állnak rendelkezésre a 6 évesnél fiatalabb imatinib-rezisztens, illetve imatinibre intoleráns gyermekgyógyászati betegeknél.

A kezelés abbahagyása mérlegelhető azoknál a Philadelphia kromoszóma-pozitív (Ph+), krónikus fázisú CML-es, arra alkalmas felnőtt betegeknél, akiket legalább 3 évig naponta kétszer 300 mg nilotinibbel kezeltek, ha a mély molekuláris válaszreakció közvetlenül a kezelés abbahagyása előtt legalább 1 éve tartós. A nilotinib-kezelés abbahagyását a CML-es betegek kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie.

- **a hatásosságot és a biztonságosságot jellemző legfontosabb információk**

A kérelmezett technológia hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban nem merült fel a támogatást befolyásoló új információ.

3.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

A generikus hatóanyagok közül az ELN 2020-as ajánlása csak az imatinibet emelte ki, a dasatinib generikusok ekkor még nem voltak elérhetőek. A nilotinib generikus készítmények engedélyezése még nem történt meg.

Az ELN szakértői 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 utánkövetése szükséges. Az referencia és a generikus készítmények esetében azonos dózírozást javasolnak.

4 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A benyújtott áremelésre irányuló támogatási kérelem részeként különálló egészség-gazdaságtani elemzés nem készült, a Kérelmező megállapította, hogy az áremelés nincs hatással a készítmény relatív hatásosságára, így költséghatékonysági szempontból az áremelés elutasítása definíciószerűen domináns a kérelem támogatásával szemben.

4.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A kérelem áremelésre irányul, így ezzel összhangban az egészségi állapot változására vonatkozó információt az elemzés nem tartalmaz.

4.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a Tassigna 150 mg és 200 mg készítmények termelői árának XXX Ft-ról XXX Ft-ra, illetve XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelését kérelmezi. A kért XXX% és XXX%-os áremelést követően a készítmények bruttó fogyasztói árai rendre XXX Ft-ról XXX Ft-ra és XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkednek.

A Kérelmező az áremelést a forint-euró árfolyam romlásával indokolta.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Tassigna készítmények társadalombiztosítási támogatási kérelme (E021/704/2013) támogató döntéssel zárult 2014.02.01-i finanszírozási kezdőnappal. Az akkori árszinthez képest a jelenleg érvényes listaár a 200 mg-os kiszerelés esetén 12%-kal alacsonyabb a 2020-ban bekövetkező árcsökkenés következtében. Továbbá a készítmény támogatásba vétele óta az EUR/HUF árfolyam 19%-os gyengülése volt megfigyelhető².

Az áremelés eredményeképp a Tassigna 150 mg és 200 mg készítmények bruttó fogyasztói áron számított napi terápiás költsége XXX Ft-ról XXX Ft-ra és XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne.

A Kérelmező megjegyezte továbbá, hogy a kérelmezett ár nem magasabb a 3 legalacsonyabb nemzetközi ár átlagánál.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a kérelmezett készítmény nemzetközi árára vonatkozó információk a finanszírozó számára ismertek.

5 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1 Becsült betegszám

A Kérelmező 2022. évi publikus NEAK adatok alapján becsülte a Tassigna készítmény várható forgalmát, mely a kérelem támogatását követő években 280-260-240-220 fő.

1. táblázat: A Tassigna készítmények forgalma, 2019-2022

	2019	2020	2021	2022
Tassigna 150 mg kemény kapszula, 112x	2 653	2 772	2 720	2 608
Tassigna 200 mg kemény kapszula, 112x	1 754	1 479	1 285	1 092

Forrás: TEF saját szerkesztés a NEAK Gyógyszerforgalmi adatai alapján

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Tassigna készítmények forgalma az utóbbi években csökkenő tendenciát mutat. Támogatási kategória tekintetében a kiemelt jogcímen megjelenő forgalom meghatározó (98-100%).

5.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A készítmény (áremeléssel és áremelés nélküli) terápiás költségeinek jellemzése napi terápiás költségen tehető meg.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a készítmény kiemelt támogatási technikája miatt az áremelés hatása – annak elfogadása esetén – a betegek által fizetendő térítési díjakban nem fog jelentkezni.

5.3 Költségvetési hatás

A Kérelmező a beadványban arról nyilatkozott, hogy a 2022. december 31-ig érvényben lévő támogatásvolumen-szerződésben meghatározott nettó árszintet, ezáltal kasszasemlegességet biztosít a finanszírozó számára.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a 2022. évi dobozforgalom alapján a jelenlegi árhoz képest az áremelés hatására a várható többlet-támogatáskiáramlás XXX Ft évente.

6 A benyújtott elemzés limitációi

6.1 Orvosszakmai limitációk

A TéF felhívja a figyelmet, hogy egyéb nilotinib hatóanyagú készítmény nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, és nem érhető el támogatott formában.

A Tasigna készítményt érintő hiányjelenség jelenleg nem áll fenn, kontingens engedély az elmúlt 3 évben nem került kiadásra.

6.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály nem azonosított olyan egészség-gazdaságtani limitációt, ami befolyásolná az elemzés eredményeit, vagy az abból levonható következtetéseket.

7 Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE 2016-ban felülvizsgálta a korábbi értékeléseit is, a nilotinibet a dasatinibhez hasonlóan mind első TKI kezelésként,³ mind imatinib kezelést követően⁴ javasolta CML-ben, amennyiben az árkedvezményt a forgalmazó tartani tudja.

A HAS 2018-ban értékelte újra a készítményt, az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációs körben a támogatás fenntartását javasolták (SMR: Important).⁵

8 Konklúzió

A kérelem áremelésre irányul, a kérelmezett technológia nyújtotta klinikai előny az áremelés bekövetkezésétől független, nem változik, így a klinikai többletelőny, többlet-egészségnyereség definíciószerűen nem értelmezhető.

A nilotinib készítmény alkalmazásával többéves tapasztalat áll rendelkezésre Ph+ CML betegség kezelése céljából.

A hazai és nemzetközi ajánlások és elérhető irodalmi források alapján a nilotinib bizonyos esetekben nem helyettesíthető más gyógyszeres vagy nem-gyógyszeres kezelésekkel.

A benyújtott kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező a Tasigna 150 mg és 200 mg készítmények XXX%-os (XXX Ft-os) áremelését főként az árfolyamromlással indokolta. Az áremelés hatása a támogatási technika okán a betegek által fizetendő térítési díjakat nem befolyásolná.

A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a Tasigna készítmények költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. A kérelem támogatása egyértelműen támogatás-kiáramlást jelent a finanszírozó számára, ugyanakkor a korábban érvényben lévő támogatásvolumen-szerződés meghosszabbításával a Kérelmező kasszasemlegességet vállal.

Hivatkozások

¹ Nilotinib FDA tentative approval letter:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2022/203640Orig1s000TA_ltr.pdf [2023-06-01]

² MNB: Árfolyamok. <https://www.mnb.hu/arfolyam-tablazar?deviza=rbCurrencyActual&devizaSelected=EUR&datefrom=2014.02.01.&datetill=2023.05.16.&order=1> [2023.05.16.]

³ NICE 1st TKI: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta426/resources/dasatinib-nilotinib-and-imatinib-for-untreated-chronic-myeloid-leukaemia-pdf-82604667051205> [2023-06-01]

⁴ NICE 2nd TKI: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta425/resources/dasatinib-nilotinib-and-highdose-imatinib-for-treating-imatinibresistant-or-intolerant-chronic-myeloid-leukaemia-pdf-82604665371589> [2023-06-01]

⁵ HAS: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883466/fr/tasigna-nilotinib [2023-06-01]