

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **XGEVA 120 mg oldatos injekció, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött**, támogatását kéri egy már meglévő indikációs ponton (EÜ100 8/e):

„**TÁMOGATOTT INDIKÁCIÓK:**

- *Szövettanilag igazolt emlőrák csontáttétekkel*
- *Tumoros hypercalcaemia*”

A kérelem csontáttéttel rendelkező emlőrákos betegek körére vonatkozóan került benyújtásra.

A készítmény hatóanyaga, az M05BX04 ATC-kódú **denoszumab** jelenleg kiemelt és emelt támogatásban részesül az EÜ100 8/d3 (prosztata tumor), illetve az EÜ70 9/a4 és 9/b3 (oszteoporotikus csonttörés primer és szekunder prevenciója) indikációs pontokon.

Az **XGEVA 120 mg oldatos injekció, 1x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„*Csontrendszeri érintő események (patológiás csonttörés, a csontok besugárzása, gerincvelő kompresszió vagy csontműtét) megelőzése előrehaladott, csontot is involváló rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő felnőtteknél (lásd 5.1 pont).*

„*Óriássejtes csontdaganatban szenvedő felnőttek és érett csontrendszerrel rendelkező serdülők kezelése, akiknél a daganat nem távolítható el, vagy akiknél a sebészeti beavatkozás valószínűleg súlyos megbetegedést eredményezne.*”

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

A nemzetközi szakmai szervezetek irányelvei alapján, a csontmetasztázissal rendelkező emlőcarcinomás betegek számára javasolt a standardként alkalmazott kemoterápia vagy endokrin terápia biszfoszfonáttal vagy denoszumabbal történő kiegészítése.

Érvényes hazai szakmai irányelv és finanszírozási algoritmus nem áll rendelkezésre.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésben a zoledronsavat jelöli meg komparátornak.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzései

A Kérelmező az összehasonlításra kerülő gyógyító-megelőző technológiákat és azok kiválasztásának szempontjait nem ismertette a beadványban.

A komparátorválasztás nem teljeskörű, mivel a hazai jogszabályi környezetet és a releváns indikációban elérhető készítmények piaci részesedését tekintve a zoledronsav mellett az ibandronsav terápia is komparátornak tekinthető. A kasszahatás elemzésénél a Kérelmező az ibandronsav terápiával is számol.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A készítmény hatásosságát és biztonságosságát 3 randomizált, kettős vak, aktív-kontrollos (zoledronsav) vizsgálatban értékelték előrehaladott, csontot is involváló rosszindulatú megbetegedésben szenvedő, iv. biszfoszfonátokat még nem kapott betegek körében. A 3 vizsgálatba emlőcarcinomás, más szolid tumoros vagy myeloma multiplexes, illetve kasztrációra rezisztens prostatacarcinomás betegeket vontak be. A három vizsgálat azonos elrendezésű volt. A résztvevőket 1:1 arányban randomizálták a két vizsgálati karra (120 mg denoszumab SC adagolásban és IV placebo 4 hetente, illetve min. 15 perces 4 mg zoledronsav IV infúzió + SC placebo 4 hetente). A vizsgálatok elsődleges végpontja az első, csontrendszeri érintő esemény (SRE) bekövetkezéséig eltelt idő volt (non-inferioritás). A készítmény szuperioritását (első SRE-ig bekövetkezéséig eltelt idő) másodlagos végpontként vizsgálták. Az emlőcarcinoma indikációban végzett vizsgálatban (study 136) összesen 1026 fő részesült denoszumab és 1020 fő zoledronsav kezelésben. A denoszumab zoledronsavval összehasonlítva szignifikáns mértékben, 18%-kal növelte az első vizsgálati SRE-ig eltelt időt (HR, 0,82; 95% CI, 0,71-0,95). Az első vizsgálati SRE-ig eltelt medián idő 26,4 hónap volt a zoledronsav csoportban, a denoszumab csoportban pedig még nem érték el ezt az értéket. A súlyos és életet veszélyeztető mellékhatások aránya hasonlóan alakult a csoportok között.

A denoszumab vizsgálatok kettősvak fázisát befejező betegek számára lehetőség volt részt venni egy két éves, nyílt elrendezésű, biztonságosságot értékelő vizsgálatban. A kumulatív medián denoszumab expozíció 19,1 (9,2, 32,2) hónap volt az emlőcarcinoma vizsgálatban (n=1019) és 12,0 (5,6, 21,3) hónap a prosztatacarcinoma vizsgálatban (n=942). Összesen 295 beteg részesült több mint 3 éven keresztül tartó denoszumab kezelésben. A vizsgálat során további biztonságossági aggályokat nem tapasztaltak a denoszumab kezelést folytató betegkörben. A mellékhatások incidenciája és mintázata hasonlóan alakult a denoszumab kezelést folytató, illetve a zoledronsavról denoszumabra váltó beteg körében.

4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

Az indikációban randomizált, kettősvak, aktív-kontrollos, fázis III-as, direkt összehasonlító vizsgálatból származó eredmények állnak rendelkezésre.

Az NCCN a rendelkezésre álló evidenciák alapján 1-es kategóriájú ajánlással javasolja a denoszumab alkalmazását csontmetasztázissal rendelkező emlőcarcinomás betegek kezelésében.

Az ESMO a rendelkezésre álló evidenciák alapján I/A szintű ajánlással javasolja a denoszumab alkalmazását az indikációban.

4.3.Orvosszakmai limitációk, valamint az elemzés alapját képező hatásossági adatok, a kérelmezett indikáció és a hazai finanszírozási környezet koherenciájának bemutatása

A pivotális vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a készítmény zoledronsavval szembeni non-inferioritásának vizsgálata volt, a superioritás másodlagos végpontként szerepelt. A vizsgálatban a denoszumab zoledronsavval szembeni superioritását igazolták.

A pivotális vizsgálat során a denoszumabbal kezelt betegek körében nagyobb arányban fordult elő hypocalcaemia és az állcsont-osteonecrosis.

A denoszumab eliminációja a vesétől függetlenül történik, így a hatóanyag terápiás lehetőséget jelenthet a csontmetasztázissal rendelkező és csökkent vesefunkciójú betegek számára.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1.Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

Az elemzés egy teljeskörű gazdasági elemzés, amely az egészségnyereséget QALY-ban, míg a költségeket forintban méri.

Az egészség-gazdaságtani elemzés célja, hogy bemutassa az XGEVA (denoszumab) alkalmazásával elérhető egészségnyereség és kezeléssel kapcsolatos költségeket zoledronsav komparátorral szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzés alapja egy három Markov állapotot felhasználó modell, ami megkülönbözteti a kezelést, a nem-kezelést és a halál állapotot.

A kezelés időszaka alatt a modell figyelembe veszi mind költség oldalon, mind egészségnyereség oldalon dekrementként a csontrendszert érintő események gyakoriságát, a kezeléssel kapcsolatos mellékhatásokat, a terápiák költségét és az alkalmazásukkal járó hasznosságcsökkenést (intravénás és szubkután alkalmazás).

A nem-kezelés egészségi állapotban már csak a csontrendszert érintő események hasznosságcsökkenése és költség vonzata realizálódik.

A modell alapesetben 200 ciklust tartalmaz. Egy ciklus hossza 28 nap, így az elemzésben lefedett teljes időtáv megközelítőleg 15,34 év.

5.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A modell operatíván több indikáció vizsgálatára alkalmas az emlőtumor mellett. Az elemzésben a denoszumab és zoledronsav hatásossági adatai a „20050136” azonosítóval ellátott klinikai vizsgálatból, az erőforrásfelhasználás az alkalmazási előírásból származnak, illetve valós életbeli kiigazítások Hechmati et al., prospektív megfigyeléses tanulmányán alapszik. Az egységköltségek hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

A két kezelési kar túlélésgörbéje halálozási rátája megegyezik. Az kezelési karok közötti inkrementális egészségnyereség és költség forrása az egyes kezelésekkel elkerült csontrendszert érintő eseményekből származó hasznosság, illetve költség megtakarítás.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az inkrementális egészségnyereség 0,0993 QALY, amihez XXX Ft inkrementális költség társul. Ezek alapján az inkrementális költséghatékonysági ráta XXX Ft/QALY – nak adódott, ami a hatályos küszöbérték alatt helyezkedik el, azaz költséghatékonnak tekinthető.

Az eredő költség több forrásból áll össze. Az elemzés megkülönbözteti a terápia költségét, az adagolás költségét, betegek kezelési költségét, a csontrendszert érintő események költségét, illetve a mellékhatások kezelési költségét. Egy beteg átlagos kezelési költsége denosumab esetén XXX Ft, míg zoledronsav esetén XXX Ft.

Az alap hasznosság értéke mindkét terápiás karon 0,66, mely korrigálva van a csontrendszert érintő esemény-, a készítmények adagolásával járó -, és a mellékhatások dekrementjével. A modell denosumab terápia esetén átlagosan 7,32 csontrendszert érintő eseményt becsül, míg zoledronsav terápia esetén 8,08, azaz denosumab kezeléssel 0,76 csontrendszert érintő esemény elkerülése érhető el.

A modell eredményei alapján elmondható, hogy 1 SRE elkerülése XXX Ft többlet ráfordítást igényel denosumab terápia használata esetén. (A modell fejlesztői az 1 SRE management költségét átlagosan XXX Ft értékkel szerepelteti számításaiban).

A modellben becsült átlagos életév 3,35 év.

5.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A komparátorválasztás nem tekinthető teljeskörűnek, a zoledronsav, mint elsődleges komparátor mellett felmerül az ibandronsav alkalmazhatósága is. A zoledronsav és az ibandronsav köztes végpontokon rögzített non-inferioritására vonatkozóan korlátozottan, de rendelkezésre áll evidencia. A non-inferioritást elfogadva és figyelembe véve, hogy az ibandronsav-kezelés költségei alacsonyabbak (XXX Ft/év/beteg), mint a zoledronsav kezelése (XXX Ft/év/beteg), elmondható, hogy a denosumab költséghatékonysága ibandronsavval szemben valószínűleg kevésbé kedvező, mint az elsődleges komparátor zoledronsavval szemben.

A klinikai vizsgálatokban tapasztalt csontrendszert érintő események gyakoriságának valós életbeli kiigazítása jelentős hatással van a költséghatékonysági konklúzióra. Kiigazítás nélkül a terápiás karok között tapasztalható abszolút különbség 0,267 SRE-nek adódik, ami XXX Ft/QALY inkrementális költséghatékonysági rátát eredményez.

Az egészség-gazdasági modell kulcsfontosságú paramétereinek forrása nem jól dokumentált, ezért megfelelősége nem ellenőrizhető. Összességében az elemzés költséghatékonysági konklúziójának robusztussága a bizonytalanságok figyelembe vételével mérsékelt.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján becsülte az emlőrák éves incidenciáját (9500-9700 beteg). A csontmetasztázis az esetek 68%-73%-ában fordult elő. Ezek alapján 1600 főre becsüli a csontáttétes emlődaganatos betegek számát Magyarországon. A Kérelmező 1400 főre becsüli a kezelésbe vonható betegek számát. Három piaci szereplőt azonosít (zoledronsav, ibandronsav, denoszumab).

A denoszumab terápiával kezelhető betegek számát 900 – 1100 – 1200 főre becsüli az következő három évben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás modellben XXX Ft/kiszármazás árral veszi figyelembe az **XGEVA 120 mg oldatos injekció, 1x** készítményt. Zoledronsav esetében a ZORTILA 4mg/5ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x készítmény vizsgálja meg XXX Ft árral, illetve ibandronsav esetében az IBANDRONATE PHARMACENTER 50 mg filmtabletta, 84x készítményt XXX Ft árral.

A költségvetési hatás becslésekor zoledronsav esetében XXX Ft, ibandronsav esetén XXX Ft, míg denoszumab alkalmazásával XXX Ft az egy beteg egy éves kezelésére fordítandó összeg.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a becsült költségvetési hatást a támogató döntést követő 1-3 évre számszerűsítette. A Kérelmező számítása szerint az elkövetkező 3 évben XXX forint nettó költségvetési hatás keletkezik a készítmény támogatási rendszerbe való befogadása esetén. A denoszumab piaci felfutását és a további készítmények piaci megoszlásának átrendeződését is figyelembe véve a nettó támogatás-kiáramlás a támogató döntést követő 1-3. évben XXX forint, így a denoszumab támogatásba vétele támogatás-kiáramlással jár.

7. Nemzetközi kitekintés

NICE: javasolja emlőcarcinomában, feltételekkel

SMC: nem javasolják, a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem nyújtott be kérelmet a releváns indikációban

CADTH: támogatja, feltételekkel

8. Konklúzió

A kérelmezett indikációban a denoszumab és zoledronsav relatív hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan randomizált, kettősvak, fázis III-as, direkt összehasonlító vizsgálatból származó eredmények állnak rendelkezésre. A pivotális vizsgálatban a denoszumab szuperiornak bizonyult zoledronsavval szemben az első csontrendszeri érintő



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu;
teiadmin@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

eseményig eltelt idő tekintetében. A nemzetközi szakmai irányelvek egységesen ajánlják a készítmény alkalmazását a kérelmezett indikációban.

Az egészség-gazdaságtan elemzés alapesetéből kapható költséghatékonysági eredmények alapján a denoszumab zoledronsavval szemben becsült inkrementális költséghatékonysági hányadosa az egy főre jutó GDP háromszorosából képzett küszöbérték alatt található. Ugyanakkor számos limitáció közül az SRE-k előfordulási gyakoriságával kapcsolatos optimista feltételezések miatt a hazai körülmények közötti költséghatékonyság nem tekinthető megfelelő mértékben megalapozottnak, illetve evidenciával alátámasztottnak.