

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Inrebic 100 mg kemény kapszula, 120x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

EÜ100 8/c.

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

A készítmény hatóanyaga, az L01XE57 (L01EJ02) ATC-kódú fedratinib-dihidroklorid-monohidrát hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

Az **Inrebic 100 mg kemény kapszula, 120x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Az Inrebic olyan primer myelofibrosisban, polycythaemia vera utáni myelofibrosisban vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosisban szenvedő felnőttek betegséggel összefüggő splenomegaliájának vagy tüneteiknek kezelésére javallott, akik korábban nem kaptak Janus-asszociált kináz (JAK)-gátlót, vagy akiket korábban ruxolitinibbel kezeltek.”

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
primer myelofibrosisban, polycythaemia vera utáni myelofibrosisban vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosisban szenvedő felnőttek betegséggel összefüggő splenomegaliájának vagy tüneteiknek kezelésében, akik korábban már kaptak ruxolitinibet.	fedratinib monoterápia	legjobb elérhető tüneti kezelés (best available therapy, BAT): • anagrelide • hydroxyurea • prednisolon • thalidomide • cytarabin • interferon alfa • peginterferon • ruxolitinib*	terápiafüggésztés (TTD), teljes túlélés (OS), lépválasz (térfogat csökkenés; SVR)

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A betegségben az egyetlen kuratív terápiás lehetőség az allogén őssejttranszplantáció. Azon betegek esetében akik erre nem alkalmasak a tünetek kezelése, az életminőség megtartása a cél. Az indikációban legjobb elérhető tüneti kezelések (best available therapy, BAT):

- anagrelide
- hidroxiurea
- prednisolon
- thalidomid
- lenalidomid
- cytarabin
- interferon alfa
- peginterferon
- eritropoetin
- ruxolitinib

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg Magyarországon a tüneti kezelésre elérhető támogatott hatóanyagok:

- anagrelide
- hidroxiurea
- prednisolon
- cytarabin
- eritropoetin
- ruxolitinib

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a legjobb elérhető tüneti kezelést (best available therapy, BAT) választotta komparátornak. A kezelési lehetőségeket szakértői vélemény alapján állították össze, 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 terápia nem kuratív, a JAK2 gátlás révén gátolja a rosszindulatú daganatos sejtek proliferációját, ezáltal csökkenti a betegség tüneteit.

Myelofibrosisban szenvedő betegek bevonásával végezték a JAKARTA és JAKARTA-2 klinikai vizsgálatokat. A kérelem szempontjából releváns betegkör (korábban ruxolitinibbel

kezelték) a JAKARTA-2 tanulmányban szerepelt. A multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálatba 97 olyan előzetesen ruxolitinibbel kezelt beteget válogattak be, akiket tüneteket mutató közepes-1, közepes-2 vagy magas kockázatú primer myelofibrosissal, polycythaemia vera utáni myelofibrosissal vagy essentialis thrombocythemia utáni myelofibrosissal diagnosztizáltak, és betegségükhöz splenomegalia és $\geq 50 \times 10^9$ /l thrombocytaszám társult. Az elsődleges hatásossági végpont a 6 ciklust (EOC6/24 hét) követően lépválaszt ($\geq 35\%$ -os térfogatcsökkenés) adó betegek aránya volt. Továbbá vizsgálták a tünetek, a tapintható léphosszcsökkenését és a biztonságosságot. Lépválaszt adó betegek aránya a 6. ciklus végén MR- vagy CT-vizsgálattal igazolva, 400 mg-os dózis alkalmazásakor 22,7% (22/97, 95% CI: 14,8%; 32,3%). A vizsgálatot idő előtt lezárták az egyéb, fedratinibbel végzett tanulmányok során előfordult Wernicke-encephalopathia esetek miatt. Eddig az időpontig 18 beteg esetében függesztették már fel a kezelést nemkívánatos hatások következtében.

4.2. Relatív hatásosság

A kérelemben megjelölt beválogatási kritériumoknak megfelelő betegkörrel végzett JAKARTA-2 klinikai vizsgálat egykarú volt. A releváns indikációban a megjelölt komparátorokkal szemben végzett direkt összehasonlító vizsgálat eredményei nem állnak rendelkezésre. Ugyanakkor a FREEDOM-2 fázis III, BAT kontrollált vizsgálat folyamatban van, a tanulmányt előre láthatólag 2024-08-24-én fejezik be, de az első eredmények 2022. első negyedévében várhatók.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ESMO irányelvet 2015-ben frissítették legutóbb, így az nem tartalmaz a fedratinibre vonatkozó ajánlást. Az IPSS pontszám alapján alacsony és közepes-1 rizikócsoportba tartozó betegek számára, szimptomatikus betegség esetén javasolják a konvencionális terápiát (hidroxiurea, eritropoetin, kortikoszteroidok, danazol, splenectomia, immunmodulánsok) vagy a ruxolitinib kezelést. A közepes-2 és magas rizikócsoport betegek számára, amennyiben nem alkalmasak alloHSCT-re, javasolt a ruxolitinib kezelés, vagy az anémia kezelésére szolgáló hatóanyag alkalmazása, vagy klinikai vizsgálatba történő bevonás. Az irányelv ugyanakkor nem ad ajánlást a betegség ruxolitinib után történő, másodvonalas kezelésére vonatkozóan.

Az NCCN legfrissebb, 2021-es irányelvében az alacsony kockázatú, szimptomatikus betegek számára elsővonalban klinikai vizsgálatban való részvételt, peginterferon-alfa-t, hidroxüreát vagy bizonyos körülmények között ruxolitinibet javasol. Ezt követően, amennyiben nincs válasz vagy a válasz megszűnik, a korábban nem alkalmazott alternatívák egyikét javasolják másodvonalas kezelésre. A magas kockázatú, több mint 50×10^9 /L trombocytaszámmal rendelkező és alloHSCT-re nem alkalmas betegek számára klinikai vizsgálatban való részvétel, ruxolitinib vagy fedratinib kezelése ajánlott elsővonalban. A terápiás válasz hiánya vagy megszűnése esetén egy korábban nem alkalmazott JAK-gátló javasolt másodvonalas kezelésre.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy finanszírozói nézőpontból készített, költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a fedratinib terápia alapesetben a legjobb elérhető terápiával (angolul *best available therapy*, BAT) kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 heti ciklusokban 15 éves időtávval, tehát a betegkör 67 éves átlagéletkorát is figyelembe véve az ebben az életkorban a hazai általános populációban várható hátralévő élettartamon, azaz élethosszig vizsgálódik.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedély megszerzésének folyamatában is felhasznált, JAKARTA-2 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el azon betegek alcsoportjára, akik megfeleltek a vizsgálatban alkalmazott „*stringent criteria cohort*” definíciónak (sikertelenül zárult ruxolitinib kezelés) és teljes fedratinib-kezelésben részesültek, illetve a fedratinib-kezelésüket nem a klinikai vizsgálat terminálása miatt függesztették fel.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásosságának bemeneti adatai a nyílt elrendezésű, egykarú, a fedratinib biztonságosságát és hatásosságát értékelő JAKARTA-2 vizsgálatból, illetve a BAT esetén a szekunder adatokból feltárt PERSIST-2, illetve SIMPLIFY-2 vizsgálatokból származtatták. Az egykarú vizsgálatok alapján a különféle végpontoknak (lép-, tünet-, illetve lép- és tünetválasz, a terápia megszakításáig eltelt idő, teljes túlélés) megfelelően indirekt összevetésre alkalmas technikákkal készítették becsléseket a fedratinib relatív hatásosságra vonatkozóan. Az elemzés egyik feltételezése, hogy a fedratinib relatív hatásossága a teljes modellezett időtávon fennmarad.

A hasznosságra vonatkozó inputok a JAKARTA-2 klinikai vizsgálatból származó adatok alapján elvégzett elemzésekből és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok klinikai vizsgálatból (JAKARTA-1) és külföldi technológia-értékelési jelentésekből, szakértői interjúból származnak.

A komparátor karon várható, illetve kiegészítő gyógyszeres kezelés költségei részben szakértői interjúból, illetve részben hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a fedratinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,43 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a BAT komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 15 éves időtávon, így a fedratinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. A fedratinib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása nagyobb részben a BAT-tal kezelt állapotban eltöltött idő (ettől csak kissé marad el a JAK-inhibitorral kezelt állapotban töltött idő hozzájárulása); a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a JAK-inhibitorral kezelt állapotban felmerülő gyógyszer-akvizíciós költségek.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslését szakértői interjúra alapozza, mely alapján a teljes kezelt betegszám (600 fő prevalens, évente 100 fő incidens beteg) a fedratinib terápia esetében (figyelembe véve a kockázati profil mentén képzett alcsoportokat, illetve az első két évben átállítandó prevalens betegszámot), 65%-65%, majd 64%-64% piaci részesedést várva az 1., 2., 3. és 4. év végére 130, 129, 100 és 79 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a fedratinib listaáron számított kiszerezélenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti (28 napra jutó) költsége ciklusonként 0,81 doboz fedratinib felhasználásával számolva XXX Ft. A JAKARTA-2 vizsgálatban felvett 86,93%-os relatív dózisintenzitás alapján számított fedratinib adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége betegenként, évente XXX Ft. A komparátor BAT esetén számszerűsített betegenként várható éves gyógyszeres terápiás költség XXX Ft. A releváns költségeket a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat: Az összehasonlított gyógyszerkészítmények releváns költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Ciklusonkénti költség	Éves terápiás költség	Megoszlás (karon belül)
Inrebic 100 mg kemény kapszula, 120x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft*	XXX Ft	100%
BAT (ennek részeként lásd alább)	NR	NR	XXX Ft	XXX Ft	100%
Thromboreductin 0,5 MG kemény kapszula, 100x hdpe tartályban (anagrelid)	NR		XXX Ft	NR	0,00%
Cytosar 1 g por oldatos injekcióhoz, 1x injekciós üvegben (cytarabin)	NR		XXX Ft	NR	3,50%
Litalir 500 MG kemény kapszula, 100x üvegben (hydroxycarbamide)	NR		XXX Ft	NR	34,78%

Introna 18 millió NE/3 ML oldatos injekció vagy infúzió, 1x3ml injekciós üvegben (interferon alfa)	NR	XXX Ft	NR	12,52%
Pegasys 180 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 4x előretöltött fecskendőben +4 injekciós tű (peginterferon alfa-2a)	NR	XXX Ft	NR	1,39%
Prednisolon-Richter 5 mg tabletta, 100x buboréksomagolásban (prednizolon)	NR	XXX Ft	NR	20,87%
Thalidomide Accord 50 mg kemény kapszula, 28x1 adagonként perforált buboréksomagolásban (pvc/ pctfe/alu) és dobozban (thalidomid)	NR	XXX Ft	NR	6,96%
Jakavi 5/10/15/20 mg tabletta, 56x buboréksomagolásban (thrombocytaszám szerint, JAKARTA-2 alapján súlyozva)	NR	XXX Ft	NR	20,00%

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

*A relatív dózisintenzitás figyelembe vételével

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a fedratinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft a befogadó döntést követő 1., 2., 3. és 4. évben (mely tisztán gyógyszerköltség, és figyelembe veszi a JAKARTA-2 vizsgálat alapján várható terápián töltött időt is). A BAT komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft, XXX milliárd Ft a befogadó döntést követő 1., 2., 3. és 4. évben.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az EÜ100 8/c indikációs ponton az elfogadható BNO kódok C****, ugyanakkor a myeloproliferatív betegségeket jelölő BNO kódok kezdő betűje D (D45H0 polycythaemia vera; D4730 essentialis thrombocythaemia, D4710 idült myeloproliferatív betegség).

A kérelem szempontjából releváns eredmények (korábban ruxotinibbel kezelt betegek bevonásával) a JAKARTA-2 tanulmányból származnak. Az egykarú vizsgálatban 97 beteg vett részt. Az eredmények a relatív hatásosság értékelésére nem alkalmasak.

A hosszú távú biztonságosságot és hatásosságot értékelő egykarú FREEDOM és kontrollált FREEDOM-2 vizsgálatok jelenleg folyamatban vannak, jelenleg publikált formában eredmények nem érhetőek el.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja, hogy a fedratinib eddig lezárult klinikai vizsgálatainak elrendezésével (egykarú vizsgálatok) összefüggésben az elemzés szekunder források kiterjedt használatára alapul. Ez a limitáció valószínűleg jelentős, ugyanakkor az elemzés keretei között nem egyértelműen számszerűsíthető bizonytalanságot rejt magában és csökkenti a többlet-egészségnyereségre számított eredmények külső validitását, adaptálhatóságát.

A kért kiemelt EÜ pont szövegezése alapján a kérelmezett, terápiás javallatnak megfelelő indikáció nincs teljes összhangban az egészség-gazdaságtani elemzés populációjával (ruxolitinibbel előkezelt populáció). Az azonosított limitáció érinti mind az inkrementális egészségnyereséget és költségeket is, a hatása nem számszerűsíthető, de valószínűleg jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a fedratinib élethosszig fennálló relatív hatásosságára megfogalmazott optimista feltételezés a költséghatékonysági konklúzióra nézve jól számszerűsíthető, jelentős limitációt jelent. A teljes túlélésre (különösen annak JAK-inhibitor kezelés utáni időszakára) vonatkozóan rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok igen korlátozottan állnak rendelkezésre.

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az egészségnyereség számításával összefüggésben az elemzés készítői megengedő feltételezéseket alkalmaztak, ami érintette a BAT kezelés mellett non-reszponder betegek esetén várt hasznossági értékeket, ami miatt a várt többlet-egészségnyereség mértéke felülbecsült lehet.

Az egészség-gazdaságtani elemzésben alkalmazott időtáv megválasztása egy jól számszerűsíthető, mind az inkrementális költségeket, mind pedig az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely azonban nem jelentős.

A ruxolitinib gyógyszerkészítményei esetén támogatásvolumen-megállapodás volt érvényben a finanszírozó és a forgalomba hozatali engedély jogosultja között, mely eredményeképp a finanszírozó által ténylegesen térített ár eltérhetett az elemzésben is szereplő listaártól. Az azonosított limitáció az elemzés keretei között jól számszerűsíthető, az elvégzett elemzések alapján nem jelentős, ugyanakkor ennek megítélése a támogatásvolumen-megállapodás keretében elért árkedvezménytől függ. A ruxolitinib felhasználási aránya a BAT részeként ugyancsak nem jelentős limitáció.

Az Európai Gyógyszerügynökség a támogatási kérelem benyújtását követően, 2021. augusztus 4-én módosította a ruxolitinib alkalmazási előírását, így az egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő ruxolitinib-adagolás nem releváns. Az azonosított limitáció az elemzésben becsült inkrementális költségeket érinti, ugyanakkor ennek hatása az elemzés következtetéseire valószínűleg nem jelentős.

A terápiás válaszra alkalmazott definíció egy, az elemzés keretei között jól számszerűsíthető, valószínűleg jelentős limitáció: amennyiben az egészség-gazdaságtani modellben a lép vagy tüneti választ alkalmazzuk definícióként, úgy az alapeseti költséghatékonysági konklúzió megváltozik.

A fedratinib klinikai vizsgálatban rögzített relatív dózisintenzitásának figyelembe vétele egy jól számszerűsíthető, az eljárás költségeit érintő limitáció, melynek hatása a költséghatékonysági konklúzióra jelentős lehet.

Az elvégzett kiegészítő elemzések alapján a fedratinib-kezelésre nem reagáló betegek 24 hetes stop-szabályának megtartása lényeges annak érdekében, hogy a kezelés rutinszerű körülmények közötti költséghatékonysága garantálható legyen.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE még nem publikálta a végső állásfoglalását, ugyanakkor a bizottsági munka során használt háttérdokumentum („Committee Papers”) 2021. július 7-én elérhetővé vált. Az eljárás konzultációs szakasza 2021. július 28-án zárult, az ajánlás publikálása a közeljövőben várható. A NICE a fedratinibet az alkalmazási előírásban szereplő terápiás javallatnak megfelelő indikációban értékelte.

A CADTH a 2021. június 18-án kiadott állásfoglalásában a fedratinibet számos, a klinikai gyakorlatban történő alkalmazásra kikötött feltétellel, illetve a közvetlen összehasonlító vizsgálat hiányára hivatkozva az országban elérhető legolcsóbb JAK inhibitor árszintjén javasolta.

Az IQWiG arra tekintettel, hogy az EMA a fedratinibet árva gyógyszerként engedélyezte, nem vizsgálta a hatóanyag klinikai többlet-előnyét.

A Főosztály által figyelt testületek közül a HAS, SMC, NCPE, ICER-REVIEW a hatóanyagról a szakvélemény lezárásának időpontjáig nem adott ki állásfoglalást; nem áll rendelkezésre információ arról, hogy az értékelés folyamatban van-e.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján a fedratinib hatásosan csökkenti a myelofibrosis tüneteit. A rendelkezésre álló legjobb elérhető kezeléssel (BAT) szemben végzett direkt összehasonlító vizsgálatból származó eredmények jelenleg nem állnak rendelkezésre. A megjelölt indikációban fennáll a kielégítetlen terápiás szükséglet.

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a fedratinib alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség várható a legjobb elérhető kezelés (BAT) komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján a BAT komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron valószínűleg költséghatékony, de a Technológia-értékelő Főosztály által kialakított alternatív alapeset alapján legalább XXX %-os árcsökkentés lehet szükséges a fedratinib költséghatékonyságának igazolásához. A fedratinib

társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- A fedratinib rövid- és hosszú távú, közvetlen összehasonlításból származó relatív hatásosságra vonatkozó adatainak hiánya. A közvetlen összehasonlító vizsgálat jelenleg folyamatban van.

Társadalombiztosítási támogatásba vétele esetén javasolt a rutinszerű kezelési körülmények közül származó eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése regiszter formájában. Egyidejűleg ugyancsak támogatásba vétel esetén ismételt technológia-értékelés javasolt a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatok megjelenésekor, azaz a FREEDOM-2 vizsgálat elsődleges eredményeinek 2022. első negyedévében várható közlésekor (a vizsgálat végső eredményeit a vizsgálatvezetők 2024-re várják).