
Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Zejula 100 mg keménykapszula 56x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul. A készítmény fokozott felügyelet alatt áll és folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő új létesítésre javasolt indikációs ponton:

„A Zejula a platina-szenzitív, relapszáló, high-grade serous epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritonealis carcinoma fenntartó kezelésére javallott monoterápiában olyan felnőtteknél, akik reagálnak (teljes válasz vagy részleges válasz) a platinaalapú kemoterápiára.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01XX54** ATC-kódú **niraparib**, mely jelenleg nem támogatott.

A **Zejula 100 mg keménykapszula 56x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Zejula a platinaszenzitív, relapszáló, high-grade serous epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritonealis carcinoma fenntartó kezelésére javallott monoterápiában olyan felnőtteknél, akik reagálnak (teljes válasz vagy részleges válasz) a platinaalapú kemoterápiára.”

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

A készítmény támogatásba való befogadása a kemoterápiára részleges, vagy teljes terápiás választ adó betegek kiújuló daganatának fenntartó kezelésére irányul. A kérelmezett indikációban jelenleg platina-, illetve taxán-alapú kemoterápiák támogatottak.

A kérelmezett készítmény kielégítetlen terápiás szükséglet kielégítését célozza és a kérelmezett indikációban hiánypótlónak tekinthető.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghatékonysági elemzésében a best supportive care-t (BSC) választotta komparátor terápiának rutin megfigyelés mellett. Ez a komparátor-választás a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

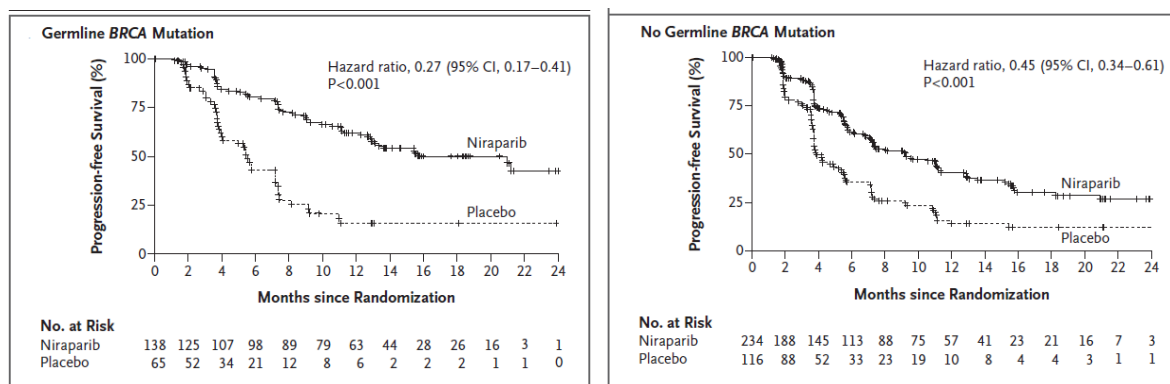
A Kérelmező emellett komparátorként jelölte meg az olaparibot is azon betegek esetében, akiknél a BRCA1/2 génmutáció kimutatható. Az olaparib a kérelmezett indikációban viszont nem támogatott készítmény és jelenleg másik indikációban (újonnan diagnosztizált betegek kemoterápiáját követő fenntartó terápiaként) áll befogadás alatt.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A kezelés nem kuratív célzatú, célja az újabb relapszus, illetve a progresszió lassítása.

Az ENGOT-OV16/NOVA elnevezésű nemzetközi, randomizált (2:1), kettős-vak, placebo kontrollált, fázis III, 553 fő bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a niraparib fenntartó terápia a kérelmezett indikációnak megfelelő betegek esetén szignifikáns mértékben megnövelte a betegségmentes túlélést a BRCA mutáció és a homológ rekombináció deficienciájának státuszától függetlenül.



4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

A készítmény hatásosságát és biztonságosságát nemzetközi, randomizált (2:1), kettős-vak, placebo kontrollált, fázis III klinikai vizsgálatban (ENGOT-OV16/NOVA) bizonyították.

A nemzetközi irányelvek szerint erős evidencia-szintekkel a kérelmezett indikációban PARP-inhibitor (olaparib, niraparib, rucaparib) terápia ajánlott vagy ajánlható, ugyanakkor klinikai vizsgálat keretein kívül PARP-gátlóval végzett ismétlődő terápia jelenleg nem javasolt.

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

A készítmény hatásosságát és biztonságosságát bizonyító, nemzetközi, randomizált (2:1), kettős-vak, placebo kontrollált, fázis III klinikai vizsgálat (ENGOT-OV16/NOVA) szerint a terápia gyakran csontvelő-toxicitással jár, de ez dózis-módosítással kezelhető.

A Kérelmező a komparátorválasztásnál nem vette figyelembe a terápia helyét célzó összesített táblázatában a klinikai vizsgálatok eltérő paramétereit. A nemzetközi irányelvek (ESMO, ASCO) a kérelmezett indikációban platina-érzékenységhez, és nem BRCA-pozitivitáshoz kötik a PARP-gátlók alkalmazását, így az olaparib komparátorválasztás relevanciája megkérdőjelezhető.

Jelenleg hatályos, elérhető hazai irányelv vagy szakmai útmutató nem áll rendelkezésre.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a niraparib terápia alapesetben rutinszerű megfigyeléssel, illetve olaparibbal kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 heti ciklusokban 22 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, az ENGOT-OV16/NOVA vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a BRCA mutációt hordozó, illetve nem hordozó betegek alcsoportjára külön-külön.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak inputja az ENGOT-OV16/NOVA, az olaparibot rutin megfigyeléssel összevető SOLO-2, Study 19 vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, 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 niraparib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (2.01 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a rutinszerűen végzett megfigyelés komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 22 éves időtávon, így a niraparib terápia alapesetben számított „blended”, azaz az alcsoportok előfordulási arányaival súlyozott ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. A niraparib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progressziómentes betegség állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a fenntartó gyógyszeres kezelés költségei.

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés tartalmazta a niraparib terápia olaparibbal történő összevetését is a BRCA mutációt hordozó betegek alcsoportjában (35%). Ebben az összehasonlításban a niraparib részére nem vár többlet-egészségnyereséget, ugyanakkor költségmegtakarítás várható (XXX Ft), ugyancsak 22 éves időtávon. A niraparib terápia révén várható költség-megtakarítás forrása a fenntartó kezelés gyógyszerköltségei.

5.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A niraparib kínálta többlet-egészségnyereség nagysága túlzóan optimista feltételezésekkel került becslésre, melyek a progressziómentes túlélésben mérhető hatásosság fennállására (20 év), illetve ennek teljes túlélésben történő megjelenésére vonatkoznak (alapesetben a progressziómentes túlélésben megjelenő többletelőny 150%-a manifesztálódik a teljes túlélésben). Amennyiben a progressziómentes túlélésben megjelenő előny 100%-a megjelenik

a teljes túlélésben, úgy a listaárhoz képest legalább 45%-os árcsökkenéssel igazolható lenne a niraparib költséghatékonyasága a rutin megfigyeléssel szemben.

Az olaparibbal történő összevetésre, az elérhető többlet-egészségnyereségre (vagy annak mértékére) vonatkozóan nem áll rendelkezésre elfogadható tudományos evidencia.

Az elemzésben a Kérelmező nem a niraparib listaárával számolt. A publikus listaár nem felel meg a nemzetközi árszabálynak, így a Kérelmező egy „nettó” árszintet számszerűsített. Az olaparib esetén azonban a listaárat használta a számítások során, így a várható megtakarítások mértéke is túlbecsült; ezen felül az olaparib gyógyszerkészítménye esetén az utóbbi időben támogatásvolumen-szerződés volt érvényben, ami befolyásolhatja a finanszírozó által ténylegesen térített árat.

Az elemzésben a Kérelmező nem vette figyelembe a gyógyszeres kezelés mellékhatásai miatti hasznosságcsökkenést, illetve ennek hatását a többlet-egészségnyereség alakulására.

Az elemzésben a Kérelmező nem vette figyelembe a természetes halálozás várható alakulását.

A költségvetési hatás-számítások döntés-előkészítési célú felhasználását számos limitáció nehezíti, összességében valószínűleg alulbecsli a tényleges kasszahatást (betegszámbecslés, terápia hossza, adagolás, piaci felfutás mértéke), számos bemeneti adat forrása nem tisztázott.

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 niraparib terápia esetében (figyelembe véve a mutációs státus, illetve vonalbeliség mentén képzett különféle alpopulációk szerinti, rendre 30-90%, 45-95%, 70-100%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., és 3. év végére 196, 383, 504 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésében a niraparib listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, mely az 5. ciklusra, majd azt követően a gyógyszerkészítmény adagolásával együttjárva fokozatosan a gBRCA alcsoportban XXX Ft-ra csökken. Az ENGOT-OV16/NOVA vizsgálatban felvett medián kezeléssel töltött idő alapján számított adagolás mellett a fenntartó gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben niraparib esetén a mutációs alcsoporttól függően XXX Ft-XXX Ft. A komparátor rutinszerűen végzett megfigyelés esetén nincs különálló fenntartó gyógyszeres terápiás költség. Az olaparib fenntartó gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a niraparib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX milliárd Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben (ebből tisztán gyógyszerköltség XXX, XXX, XXX milliárd Ft). A rutinszerűen végzett megfigyelés

komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX milliárd Ft.

A Főosztály álláspontja szerint a költségvetési hatás a betegszám, az adagolás és a finanszírozó által ténylegesen fizetett gyógyszerköltségek miatt alulbecsült, várható nagysága az első évben XXX milliárd Ft körül alakul.

7. Nemzetközi kitekintés

A NICE a Cancer Drugs Fund terhére abban az esetben ajánlja a gyógyszerkészítmény használatát, amennyiben az, a managed access agreement feltételeinek megfelelően kerül felhasználásra.

Az SMC a gyógyszerkészítményt PAS feltételei mellett, BRCA mutációval nem rendelkező betegek esetében ajánlja.

Az NCPE a gyógyszerkészítményt csak abban az esetben fogadta be, ha a már elérhető kezelésekhez képest költséghatékonyabbnak bizonyul.

A CADTH testülete abban az esetben ajánlja gyógyszerkészítményt elsősorban a BRCA mutációt nem hordozó betegek részére, amennyiben a költséghatékonyság elfogadható mértékűre javul.

A francia HAS szervezete klinikailag jelentősnek (SMR *Important*) találta a 2019-ben értékelt készítmény hatását a kérelmezett indikációban, azonban a klinikai hozzáadott értékét kis mértékűnek (ASMR IV, *mineur*) állapította meg a placebóhoz képest.

Az IQWiG szervezete nem azonosított különbséget az olaparibhoz viszonyítva teljes túlélés vagy az életminőség tekintetében.

8. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával jelentős többletköltségek mellett többlet-egészségnyereség várható a BSC-vel kiegészített rutin megfigyeléssel szemben. A hazai támogatási környezetet, valamint a jelenleg elérhető nemzetközi irányelveket figyelembe véve az olaparib komparátorválasztása megkérdőjelezhető.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése. A Kérelmező elemzése alapján a niraparib terápia a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költség-hatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve, hazai körülmények között a rendelkezésre álló információk alapján a rutinszerűen végzett megfigyelés komparátorral szemben valószínűleg nem költséghatékony. Az olaparibbal történő összehasonlításban – tekintettel a többlet-egészségnyereség mértékére vonatkozóan korlátozottan rendelkezésre álló evidenciákra és a hatóanyagok ténylegesen térített árszintjeire – nem alakítható ki egyértelmű költséghatékonysági konklúzió. A niraparib társadalombiztosítási támogatásba vétele esetén költségvetési kiáramlás várható.