
Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Nplate 125 mikrogramm por oldatos injekcióhoz, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék kiemelt támogatását kéri a következő új, létesítésre javasolt indikációs ponton (EÜ100 56/b.):

Az Nplate a krónikus primer immun-thrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott olyan egyéves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akik az egyéb (pl. kortikoszteroidokkal, immunglobulinokkal végzett) kezelésekre nem reagálnak.

A készítmény hatóanyaga, a **B02BX04** ATC-kódú **romiplosztim**, amely jelenleg EÜ100 56. ponton támogatott az Nplate 250 mcg por oldatos injekcióhoz és az Nplate 250 mcg por és oldószer oldatos injekcióhoz támogatott készítmények esetében.

EÜ100 56.:

Súlyos, krónikus immun- (idiopátiás) trombocytopeniás purpurában (ITP) (BNO D6930) szenvedő felnőtt betegek részére (vérlemezkeszám $30 \times 10^9/l$ alatt van és fokozott a vérzési rizikó), ha a korábbi gyógyszeres (pl.: kortikoszteroiddal vagy immunglobulinnal végzett) terápiára tartósan nem reagált és azt követő splenectomiára refrakterré vált vagy ha a splenectomia dokumentáltan (hematológus-sebész-aneszteziológus team véleménye alapján) ellenjavallt, a kezelést fel kell függeszteni, ha a vérlemezkeszám négyheti, maximális adag alkalmazása mellett sem éri el a klinikailag jelentős vérzés elkerüléséhez szükséges szintet.

Az Nplate 125 mikrogramm por oldatos injekcióhoz készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Felnőttek: Az Nplate a primer immun-thrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik az egyéb (pl. kortikoszteroidokkal, immunglobulinokkal végzett) kezelésekre nem reagálnak.

Gyermekek és serdülők: Az Nplate a krónikus primer immun-thrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott olyan egyéves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akik az egyéb (pl. kortikoszteroidokkal, immunglobulinokkal végzett) kezelésekre nem reagálnak.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy az eltrombopag hatóanyagú Revolade 50 mg filmtabletta esetében az alábbi új, elfogadásra javasolt indikációs pont elbírálása jelenleg is folyamatban van (iktatószáma: AT011/353/2020, illetve AT011/354/2020):

A Revolade 6 hónapja vagy annál hosszabb ideje fennálló primer immun-thrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott olyan 1 évesnél idősebb betegeknek, akik más kezelésekre (pl. kortikoszteroidok, immunglobulinok) nem reagálnak.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	krónikus primer immun-thrombocytopeniában (ITP) szenvedő egyéves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők, akik az egyéb (pl. kortikoszteroidokkal, immunglobulinokkal végzett) kezelésekre nem reagálnak	heti egyszeri szubkután romilposztim injekció (1-10 µg/ttkg), individuális dózis	placebo; eltrombopag (napi egyszer, szájon át, individuális dózis: 25 mg-75 mg); azatioprin; szplenektómia	a vérzések incidenciájának csökkenése, az életminőség javulása, biztonságosság
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	pivotális placebokontrollos vizsgálat: ≥ 6 hónapja fennálló, elsődleges ITP-vel diagnosztizált 1–17 éves betegek, akiknél a betegség refrakter az eddigi terápiára, vagy min. egy ITP-terápiát követően relapszus jelentkezett, vagy egyéb ITP-terápia ellenjavallt	hetente egy subcutan injekció; a kezdő adag 1 µg/ttkg romiplosztim. A heti egyszeri dózist egyénileg kell növelni 1 µg/ttkg-os lépésekben, amíg a beteg el nem éri a $\geq 50 \times 10^9 /l$ -es vérlemezkeszámot. A maximális heti egyszeri 10 µg/ttkg-os adag nem léphető túl.	placebo (20080279 vizsgálat; NCT 01444417)	tartós vérlemezkeválasz; a teljes vérlemezkeválasz; azon vizsgálati hetek száma összesítve, amelyeken a beteg pozitív vérlemezkeválaszt mutatott; mentő kezelés alkalmazása; vérzéses epizódok összetett végpontként; teljes biztonságosság
	indirekt összehasonlítás: nem szplenektomizált gyermekek, átlagéletkor: 10 év		indirekt összehasonlítás: eltrombopag az alkalmazási előírásnak megfelelő dózisban	teljes válaszadási arány, kezdeti válaszadási idő, a tartós válasz megtartása (avagy a kezelési kudarcig eltelt idő), vérzés, mentő kezelés használata, mortalitás, biztonságosság
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	A kérelmezett indikációnak megfelelő	A kérelmezett indikációnak megfelelő	Eltrombopag (napi egyszer, szájon át, individuális dózis: 25 mg-75 mg); azatioprin; szplenektómia	Teljes válaszadási arány (vérzések előfordulása), QALY és LY

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A gyermekkori immun-trombocitopénia (ITP) jellemzője, hogy kizárólag a vérlemezkeszám csökken ($<100 \text{ G/l}$). A primer ITP három kategóriába sorolható a diagnózistól eltelt idő alapján (újjonnan diagnosztizált: <3 hónap, perzisztáló: 3-12 hónap, krónikus: >12 hónap). A kórkép

gyermekes esetén (főleg fiatalabb életkorban) 3 hónapon belül gyakran spontán gyógyul, az esetek 10-20%-ában azonban krónikus forma alakul ki. A kezelés célja a súlyos, potenciálisan fatális vérzések megelőzése és a lehetőség szerinti korlátozásmentes életmód biztosítása jelentős terápiás mellékhatások és szövődmények elkerülésével. Minden esetben individualizált kezelés szükséges.

Az ITP kezelésére számos terápia áll rendelkezésre, amely a vérlemezkeszám megemelésével elejét veszi a vérzésnek. A három leggyakoribb **elsővonalbeli kezelést a glukokortikoidok, az intravénás immunoglobulin (IVIG) és az anti-D-immunoglobulin** jelentik. Azon ITP-betegek számára, akiknek az elsővonalbeli terápiára adott válasza elégtelen, és több mint 3–6 hónapja állnak kezelés alatt, **másodvonalbeli szerek** adása megfontolandó. Ilyen kezelést jelentenek a **rituximab, a trombopoetin-receptor-(TPO-R)-agonisták és a szplenektómia**. A TPO-R-agonisták, az eltrombopag és a romiplosztim, fokozzák a makrofágok vérlemezke-termelését. Gyermekkori ITP-ben használatos további szerként említhetők az immunszuppresszánsok: **az azatioprin, a mikofenolát-mofetil (MMF), a merkaptopurin (6-MP), a ciklosporin és a dapszon**, de ezek hatásossági rátája általában alacsonynak bizonyult. Ezek a szerek Magyarországon az azatioprint kivéve off-label alkalmazásnak számítanak. A TEF esetükben nem azonosított pediátriai off-label kérelmet a jelen dátumtól két évre visszamenőleg.

Az Amerikai Hematológus Társaság (ASH) 2019-es irányelve és egy ugyanazon évben kiadott nemzetközi konszenzusjelentésben az off-label rituximab, a dexametazon a TPO-RA-k és a szplenektómia másodvonalbeli kezelési lehetőségekként vannak feltüntetve perzisztáló vagy krónikus ITP esetén. Egy 2018-ban kiadott német, osztrák és svájci hematológiai klinikák által készített nemzetközi konszenzusjelentés „A” fokozatú ajánlás és II-es szintű evidencia mellett ajánlja a TPO-RA-kat másodvonalbeli kezelésre. A 2019-ben kiadott amerikai konszenzusjelentés szerint a TPO-RA-kra adott terápiás válasz jó, és a vérzés gyakorisága csökken, a betegek többségében pedig nem jelentkezik mellékhatások (Ib szintű evidencia; A-fokozatú ajánlás).

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg támogatott, célzott terápia nem érhető el. ITP-ban szenvedő gyermekek egyedi méltányosság keretében részesülhetnek eltrombopag- vagy romiplosztim-kezelésben. Emellett mindkét TPO-RA-ra van OGYÉI off-label-ajánlás 1 éves kor alatt, mely az alkalmazásukat megkönnyíti.

Az **eltrombopag** használata hazánkban már támogatott kortikoszteroidra vagy immuglobulinra elégtelenül reagáló felnőttek kezelésére (Revolade 25 mg és 50 mg filmtabletta, EÜ100 56. indikációs ponton), gyermekpopulációra vonatkozó indikációjának támogatásba fogadása jelenleg folyamatban van. Az OGYÉI Gyógyszeradatbázisa alapján 2023. május 26-án engedélyezték a Revolade 12,5 mg/25 mg/50 mg/75 mg filmtabletta generikus készítményeinek forgalomba hozatalát (Eltrombopag Win Medica 12,5 mg/25 mg/50 mg/75 mg filmtabletta), a helyettesíthetőség kimondása megtörtént, ugyanakkor esetleges piacra lépésükről – a végleges minta engedélyezésének hiányában – egyelőre nincs adat.

A **romiplosztim** Magyarországon már szintén támogatott hatóanyag krónikus ITP-ben szenvedő felnőttek esetén (Nplate 250 mcg por oldatos injekcióhoz és az Nplate 250 mcg por

és oldószer oldatos injekcióhoz, EÜ100 56. indikációs ponton), gyermekkori indikációjának támogatásba vétele jelen kérelem tárgya.

Az **avatrombopag**-kezelés is támogatott EÜ100 56 indikációs ponton, de alkalmazása csak felnőttek esetében jön szóba (Doptelet 20 mg filmtabletta). A hatóanyaggal van folyamatban gyermekpopuláció körében végzett III. fázisú klinikai vizsgálat (NCT04516967), melynek várható befejezése 2025 novemberre.

Az ITP kezelésére emelt, 90%-os támogatással elérhető az **azatioprin** (Imuran 25 mg és 50 mg filmtabletta, illetve Jayempi 10 mg/ml belsőleges szuszpenzió – az utóbbiról a NEAK oldalán forgalmi adat nem azonosítható), illetve bizonyos kortikoszteroid készítmények az EÜ90 20/a. indikációs ponton, idiopáthiás trombocytopeniás purpura indikációban.

A **rituximab**- és a **ciklosporin**kezelés infúzió formájában történő off-label alkalmazás, egyedi méltányossági alapon érhető el.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az eltrombopag-kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátorválasztása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével a költséghatékonyság megítélése szempontjából nem megfelelő.

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik: gyermekek esetében mindkét terápia jelenleg egyedi méltányosság alapján érhető el. A relatív hatásosság és a költséghatékonyság bemutatása szükséges lenne a rutinszerűen elérhető standard of care-rel szemben is (watchful waiting, azatioprin, szplenektómia).

A nemzetközi ajánlások a krónikus egyéb kezelésre refrakter gyermekkori ITP-ben a TPO-RA-kat javasolják, mint választandó kezeléseket, és a NEAK adatkérésünk alapján évente nagyságrendileg 50 gyermek részesül egyedi méltányossági alapon TPO-RA kezelésben, így a relatív hatásosság bemutatása az eltrombopag-kezelés komparátorhoz viszonyítva releváns információkat nyújt. A romiplosztim társadalombiztosítás keretében elérhető kezeléshez viszonyított költséghatékonysága nem megítélhető az (egyedi méltányosság keretében elérhető) eltrombopag-kezeléssel szemben végzett költséghatékonysági elemzés alapján.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A romiplosztim pivotális vizsgálata egy III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt (NCT 01444417). A vizsgálati populációt olyan, minimum 6 hónapja ITP-ben szenvedő, 1–≤18 éves betegek alkották, akik trombocitaszáma $\leq 30 \times 10^9$ /liter volt. A vizsgálat 24 hétig tartott, a bevont 62 főből álló, életkor szerinti csoportokra bontott gyermekpopuláció hetente egy romiplosztim- vagy placeboinjekciót kapott (42:20). A romiplosztim kezdő dózisa 1 μ g/kg volt, amelyet heti 1 μ g/kg dózisznöveléssel titráltak a célzott érték, $50\text{--}200 \times 10^9$ /liter trombocitaszám eléréséig. A vizsgálat eredményeit a következő táblázat tartalmazza:

2. táblázat – A Tarantino és mtsai (2016) által végzett vizsgálat statisztikailag szignifikáns eredményei

Végpontok	Eredmények (romiplosztim vs placebo)	Post-hoc analízis
tartós trombocitaválasz (18–25. hét) (elsődleges végpont)	52,4% vs 10% (OR 9,1 [95% CI 1,9–43,2; p=0,002]) az ≥ 1 – <6 éves korosztályban: 37,5% vs 25%	
teljes vérlemezkeválasz (2–25. hét) (másodlagos végpont)	71,4% vs 20% (OR 9,0 [95% CI 2,5–32,3, p=0,0002])	
azon vizsgálati hetek száma összesítve, amelyeken a beteg pozitív vérlemezkeválaszt mutatott (2–25. hét) (másodlagos végpont)	átl. 12 vs 1 (p=0,0004)	
bármilyen vérlemezkeválaszt mutatók aránya (2-25. hét).	különbség a romiplosztim javára (p=0,0313)	x
medián válaszadási idő	4,5 hét (IQR 2–9) vs 20 hét (2–...).	x
összes vérzés (/100 beteghétre vetítve):	30,9 vs 47,3 / 100 beteghét (p<0,0001);	x
összetett végpont (vérzések incidenciája és mentő kezelés alkalmazása 2-25. hét):	8,1 vs 18,4 / 100 beteghét (p<0,0001)	
klínikailag jelentős vérzések	5,9 vs 17,9 / 100 beteghét (p=0,0006)	x

Forrás: TEF saját szerkesztés a publikáció, a clinicaltrials.gov és az EMA Nplate-EPAR alapján

A többi végponton az eredmények a tesztelési hierarchia miatt nem szignifikánsak.

4.2. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatokban a W&R-hoz (Watch&Rescue), azaz a placebohoz képest az előidézett tartós vérlemezkeválaszt tekintve (vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$, a vizsgálat utolsó 8 hetéből legalább 6 hétig folyamatosan, anélkül, hogy az előző 4 hétben mentő kezelést alkalmaztak volna) többletelőny igazolódott (52% vs 10%; OR=9,1; CI: 1,9–43,2; p=0,002).

A kérelmezett és az eltrombopag-kezelést összehasonlító direkt, randomizált-kontrollált összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre, a Kérelmező a kezelések komparatív hatékonyságát a Cooper és munkatársai által készített indirekt összehasonlítással becsülte meg, ami felnőtt vizsgálatokból származó adatokon alapul. Az eltrombopag esetén az ORR érték számítása egy O'Brien és mtsai által végzett indirekt összehasonlítás alapján becsült OR érték alapján történt. (A nevezett és mellékelt tanulmány az akut ITP kezelésének költség-hasznossági elemzéséről szól.) Az eltrombopag becsült ORR értéke Cooper et al. módszere szerint $1/\text{medián OR}$. Bár a medián OR mind a *fixed effects model*, mind a *random effects model* szerint 1,85-nek adódik, mindkét modellben leírt CI tartalmazza az 1 értéket, így a becslés nem szignifikáns adatra épül.

Az eltrombopaggal szemben rendelkezésre álló indirekt összehasonlításban a teljes válaszadási arány, a kezdeti válaszadási idő és a tartós válasz megtartása végpontban többletelőny igazolódott, ennek klinikai jelentősége bizonytalan. Az eltrombopaggal történt indirekt összehasonlítás során ugyan többletelőny volt számszerűsíthető, de a módszer egy statisztikailag nem szignifikáns adatra épült a teljes válaszadási arány végponton. A Kérelmező a másik két végponton a pivotális vizsgálatától eltérő adatforrásokra támaszkodik, lásd lentebb.

A többi komparátorral szemben összehasonlítás nem történt.

A minimálisan szükséges kezelési idő (MSZKI) az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai és a *vérlomezkeválasz* végpont kérdéses relevanciája miatt nem számítható.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A Tarantino és mtsai által 2016-ban gyermekek körében végzett, III. fázisú, placebokontrollos kettős vak vizsgálat (NCT 01444417; 20080279) 24 héten át tartó romiplosztim-kezelésre épült. Az elsődleges végpont a tartós válasz bekövetkezése volt (a hetente ellenőrzött vérlomezkeszám $\geq 50 \times 10^9 / l$ a 18–25. kezelési hetek alatt 6 vagy több alkalommal). Összességében a romiplosztimkaron lévő betegek szignifikánsan nagyobb része érte el az elsődleges végpontot a placebo karon lévő betegekhez képest ($p = 0,0018$). Összesen 22 betegnek (52%) volt tartós vérlomezke-válasza a romiplosztimkaron, szemben a placebocar 2 betegével (10%). Az itt kapott 52,4% érték ORR adatként került be az egészség-gazdaságtani elemzésbe.

Az első vérlomezkeválaszig eltelt időt az elemzés a 2011-ben kiadott ASH-irányelvből (Neunert és mtsai) vette át. Az irányelv táblázata szerint a kezdeti vérlomezkeválasz romiplosztim esetében 1-2 héten belül, az eltrombopag esetében pedig 1–4 héten belül jelentkezik (felnőttekre vonatkozó adatok).

A tartós válasz megtartására (avagy a kezelés kudarcáig eltelt időre) vonatkozó adatok a Kérelmező a NCT01071954 számú, a romiplosztim hosszú távú hatásosságát vizsgáló, nyílt kiterjesztett vizsgálatból származnak, ebben 135 hét volt a medián kezelési idő. A Kérelmező az elemzésben 213,7 négyhetes ciklussal számol, az eltrombopag alkalmazására pedig 109 négyhetes ciklust becsül meg.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

3. táblázat: A romiplosztim és az eltrombopag gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Éves terápiás költség
NPLATE 125 mcg, 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX	XXX Ft	XXX Ft
NPLATE 250 mcg, 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX	XXX Ft	XXX Ft
REVOLADE 25mg, 28x	XXX Ft	XXX Ft	XXX	XXX Ft	XXX Ft
REVOLADE 50mg, 28x	XXX Ft	XXX Ft	XXX	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben alapesetben a romiplosztim és az eltrombopag terápia kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 hetes ciklusokban 100 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (10 év) is figyelembe véve a várható élettartamon túl számol.

A gazdasági elemzést a Provan et al, a Blood. 2010; 115: 168-186., Kuter et al, és a Lancet 2008; 371: 395–403 publikált bizonyítékok mintáját alapul véve készítették el a romiplosztimal kezelt, ITP-ben szenvedő gyerekek csoportjára.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereit és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a romiplosztim és az eltrombopag-ot összevető Cooper, et al. 2014 vizsgálatból, a hasznossági adatok alapesetben a McNamara 1997, EQ-5D felnőtt ITP értékei alapján történő átskálázásából származnak, az erőforrás-felhasználási mintázatok pedig 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 romiplosztim terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,79 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az eltrombopag komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 100 éves időtávon. Ennek megfelelően a romiplosztim terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a romiplosztim terápia által elért egészségnyereség és költségek forrása a Kérelmező által beadott egészség-gazdaságtani modell alapján nem visszakereshető.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a beadványban az új betegeket és a fenntartó kezelésben részesített betegeket is figyelembe véve a befogadást követő első 4 évben 7, 8, 9 és 10 fő kezelésével számol. A betegszámban a kérelmező jelentős növekedést nem vár, de a modellben évi 5%-os növekedéssel számolt.

A Kérelmező a beadványban NEAK-adatkérés alapján feltételezi, hogy a romiplosztimon lévő gyermek betegek 45%-a megelőző eltrombopag terápiát kapott.

A TéF saját NEAK-adatkérés (OGYÉI/41992-3/2023) alapján az éves vényforgalmi adatokban megjelenő ITP-s gyermekek száma nagyságrendileg 100 fő, illetve az évi (havi) 10 romiplosztimmal kezelt betegszám is reálisnak látszik.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a romiplosztim XXX Ft listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft. A komparátor eltrombopag esetén a ciklusonkénti gyógyszeres terápiás költség XXX Ft. A romiplosztim gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a romiplosztim terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX, XXX millió Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az Nplate 250 mcg kiszerezéssel összehasonlítva a nettó költségvetési hatás XXX; XXX; XXX; XXX millió Ft.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a bemutatott költségvetési hatás során

az alacsony dózisú (<30kg) fenntartó kezelést kapó betegek aránya ismeretlen, ezáltal a kalkulációk során minden esetben magas dózis lett figyelembevéve.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A romiplosztim társadalombiztosítás keretében elérhető kezeléshez viszonyított költséghatékonyasága nem megítélhető az (egyedi méltányosság keretében elérhető) eltrombopag-kezeléssel szemben végzett költséghatékonyasági elemzés alapján.

A TéF felhívja a figyelmet a létrejövő új indikációs pont leendő szövegezésére, amelybe célszerű lenne belefoglalni a 6 hónapon túl fennálló (perzisztáló) ITP-t is, így a Revolade esetleges támogatása is az új indikációs pontra kerülhetne.

Az új indikáció létesítése esetén az Nplate 250 mcg készítményt a létrejövő új indikációs ponton nem lehet majd támogatással rendelni.

A TéF felhívja a figyelmet a komparátorválasztás kérdésességére, az indirekt összehasonlítás tényére és a végpontok heterogenitására. A klinikailag és beteg számára releváns végpont a vérzések előfordulási gyakorisága, a vérlemezkeszám a beteg számára korlátozottan releváns. A pivotális vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a mentő kezelések alkalmazását tekintve a vizsgálati és a placebocsoportban.

A vizsgálat limitációja a publikáció szerint, hogy vérzéses esetek incidenciájának csökkenése nem tűnik egyértelmű hatásnak. További limitáció a romiplosztim csoportban fellépő súlyos mellékhatások nagy száma [41(/42) vs 19(/19), ebből súlyos mellékhatás: 10(/42) vs 1(/19)]. A harmadik limitáció, hogy a legfiatalabb (bár alacsony mintaelemszámú) korcsoportban a vérlemezkeválaszt mutatók aránya kisebb ($1 \leq < 6$ év: 38%, vs $6 \leq < 12$ év: 56% és vs $12 \leq < 18$ év: 56%).

A Kérelmező által megjelölt másik vizsgálat az előbbi pivotális vizsgálaton alapul (NCT 01444417), és feltáró végpontot vizsgál KIT- (Kid's ITP Tools)- értékek segítségével. A vizsgálat egyik fő limitációja azonban, hogy nem erre tervezték, ráadásul a legfiatalabb korcsoportból a mintaelemszám miatt nem születtek kiértékelhető eredmények. Emiatt az életminőségre vonatkozó pivotális vizsgálat adatai csak korlátozottan felhasználhatók, ezek alapján a javulás nem egyértelműen megítélhető.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy az évi 100 körüli összes és az évi (havi) 10 körüli romiplosztimmal kezelt pediátriai betegszám reálisnak látszik, azonban az évi 5% betegszám-növekedés bizonytalansággal terhelt.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy az ITP orphan betegség – a kezelésére szolgáló TPO-RA-k (romiplosztim, eltrombopag), azonban már nem orphan gyógyszerek. Az OGYÉI a közelmúltban engedélyezte a Revolade készítmények generikusait, bár ezek piacra lépéséről egyelőre nincs adat.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a romiplosztim társadalombiztosítás keretében elérhető kezeléshez viszonyított költséghatékonyasága nem megítélhető az (egyedi méltányosság keretében elérhető) eltrombopag-kezeléssel szemben

végzett költséghatékonysági elemzés alapján. Az egészség-gazdaságtani elemzésben ez egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modellben bemutatott alapeset 100 éves időtávon számszerűsíti a költségeket és az egészségnyereséget azonban a kezdeti populáció kiindulási életkora 10, ezáltal az időtáv feltételezhetően túlbecsült. Az egészség-gazdaságtani elemzésben ez egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a romiplosztim terápia által elért egészségnyereség és költségek forrása a Kérelmező által beadott egészség-gazdaságtani modell alapján nem visszakereshető.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a romiplosztim társadalombiztosítás keretében elérhető kezeléshez viszonyított költséghatékonysága nem megítélhető az (egyedi méltányosság keretében elérhető) eltrombopag-kezeléssel szemben végzett költséghatékonysági elemzés alapján.

Az egészség-gazdaságtani elemzés limitációja, hogy a publikusan elérhető információk alapján az elemzésben vizsgált eltrombopag hatóanyagú Revolade 25, 50 mg, avatrombopag hatóanyagú Doptelet 20 mg és a romiplosztim hatóanyagú Nplate 250 mcg, készítmény forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai és a NEAK között támogatásvolumen-szerződés (mennyiséghez kapcsolódó) újrakötése folyamatban van. A szerződés megújítása esetén a tényleges ár eltérhet a publikus listaártól, mely befolyásolhatja az elemzés konklúzióját. Továbbá az Nplate készítmény támogatás-volumen szerződése kihatással lehet a költségvetési hatás konklúziójára és a megtakarítás mértékére.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a romiplosztim terápia által elért egészségnyereség és költségek forrása a Kérelmező által beadott egészség-gazdaságtani modell alapján nem visszakereshető. Az egészség-gazdaságtani elemzésben ez egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modell technikai sajátosságai miatt egy-egy bizonytalansági tényező hatásának számszerűsítése nem lehetséges, ezáltal az időtáv nem módosítható; a romiplosztim többlet egészségnyereség és megtakarítások forrása nem visszakereshető a modellben.

8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai **CADTH** 2022. május 5-én kelt állásfoglalása alapján az eltrombopag a választandó TPO-RA a romiplosztimmal szemben krónikus ITP-ben szenvedő gyermekek esetén (kevésbé költséges, ugyanakkor hatékonyabb). A szervezet e véleményét egy költség-következmény elemzés korlátozott bizonyítékaira alapozza.

A francia **HAS** 2020. február 5-én kelt állásfoglalása szerint az Nplate 125 mcg por oldatos injekcióhoz készítmény forgalomba hozatali engedélyének pediátriai kiterjesztése jelentős előnnyel jár. A bizottság befogadó döntést is hozott, így a készítmény mind a kórházak, mind a közforgalom részére felkerült a támogatott, szabadalmazott gyógyszerek listájára (a forgalomba hozatali engedély kiterjesztésében foglalt gyermekgyógyászati felhasználást és

adagolást illetően). Az Nplate klinikai többletelőnyét a bizottság minor, ASMR IV kategóriába sorolta olyan 1 évnél idősebb, krónikus ITP-ben szenvedő, más kezelésekre (pl. kortikoszteroidra, immunoglobulinra) refrakter gyermekek esetén, illetve akkor, ha az érintett gyermekek egy alkalmazott másodvonalbeli (immunszuppresszáns, rituximab) kezelésre nem reagáltak.

Az ír **NCPE** 2019.07.18-i állásfoglalásában teljes HTA-t javasolt a romiplosztim standard of care-hez viszonyított költséghatékonyságának megítélésére pediátriai indikációban, de az értékelés nem történt meg.

A skót **SMC** 2019.01.11-én kelt állásfoglalásában az Nplate használatát a kérelmezett gyermekpopulációra kiterjeszti, de a használatát feltételekhez köti: csak súlyos tünetekkel járó ITP-ben vagy nagy vérzési kockázatú betegek esetén alkalmazható.

A Téf által követett többi technológiaértékelő iroda esetén értékelés nem azonosítható.

9. Konklúzió

Eltrombopaggal szemben, megfelelő minőségű bizonyítékok hiányában, a benyújtott indirekt összehasonlítás alapján klinikai többletelőny megléte nem megállapítható.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének Téf által javasolt besorolása szerint a romiplosztim terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *megléte* valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható a placebo (W&R) terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető tartós vérlemezkeválasz végponton. Ezt magas evidenciaszintű, III. fázisú, kettős vak, randomizált, bizonytalan torzítási kockázattal bíró vizsgálatból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A megjelölt indikációban fennáll a kielégítetlen terápiás szükséglet, nincs elérhető, támogatott kezelési alternatíva.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a romiplosztim alkalmazásával költségmegtakarítás és többlet-egészségnyereség számszerűsített az eltrombopag komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján az eltrombopag komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékonny. A romiplosztim társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen megtakarítást eredményez a finanszírozó részére.

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

- az eltrombopag a költséghatékonyság megítélés szempontjából nem releváns komparátor, a placebóval szemben pedig nem került számszerűsítésre a költséghatékonyság.