
Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem tárgya a **Revolade 25 mg, illetve 50 mg filmtabletták** (hatóanyag: eltrombopag/ELT, ATC: B02BX05) társadalombiztosítási támogatásba való befogadási kérelme kiemelt, indikációhoz kötött támogatási formában, új, létesítésre javasolt indikációs ponton. A készítmény jelenleg is **kiemelt támogatásban részesül az Eü 100 56. ponton**.

EÜ100 56.

Súlyos, krónikus immun (idiopátiás) trombocytopeniás purpurában (ITP) szenvedő felnőtt betegek részére (vérlemezke-szám $30 \times 10^9/l$ alatt van, és fokozott a vérzési rizikó), ha a korábbi gyógyszeres (pl.: kortikoszteroiddal vagy immunglobulinnal végzett) terápiára tartósan nem reagált és azt követő szplenektómiára refrakterré vált vagy ha a szplenektómia 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.

A kérelmezett, létesítésre javasolt **új indikációs pont** szövege:

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

Az alkalmazási előírásban szereplő javallat és a létesítendő indikációs pont szövege megegyezik.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

A készítmény árva (orphan) státusszal bír. Jelenleg az ITP másodvonalbeli kezelésére javasolják az ajánlások. Az ajánlás gyermekek esetében a legerősebb. Felnőttek esetében nincs egyértelmű ajánlás arra vonatkozóan, hogy a rendelkezésre álló, robusztus evidenciával alátámasztott másodvonalbeli terápiák (trombopoetin-receptor agonisták /eltrombopag, romiplosztim, avatrombopag/, szplenektómia, rituximab, fosztamatinib) közül melyiket érdemes előnyben részesíteni.

Hazánkban a trombopoetin-receptor agonisták közül kiemelt, indikációhoz kötött támogatásban a kérelmezett Revolade készítmény mellett az Eü100 56. ponton az „**Nplate 250 mikrogramm por és oldószer oldatos injekcióhoz**”, illetve az „**Nplate 250 mikrogramm por oldatos injekcióhoz**” készítmények támogatottak. Mindkét készítmény hatóanyaga az egészség-gazdaságtani elemzés komparátorául is választott romiplosztim.

A szintén erős evidenciával alátámasztott rituximab kezelés off label alkalmazás egyedi méltányossági alapon érhető el.

Az alábbi másodvonalbeli kezelések hatásosságáról nem áll rendelkezésre I. szintű evidencia: immunszuppresszív szerek: azatioprin, ciklosporin A, ciklofoszfamid, danazol, dapszon, mikofenolát mofetil, illetve vinca alkaloidok.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a szintén trombopetin-receptor agonista romiplosztim kezelést választotta komparátornak. A komparátor választás és annak indoklása felnőtt betegek esetében megfelelő. Gyermekes esetében mindkét terápia jelenleg egyedi méltányosság alapján érhető el, így a költséghatékonyság megítélhetősége bizonytalan.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A trombopetin-receptor agonisták az ITP kulcsstüneteként megjelenő trombocitopénia célzott terápiái, a csontvelőben fokozzák a vérlemezkék termelését. A szintén másodvonalban alkalmazott rituximabbal és szplenektómiával ellentétben nem egyszeri terápiák, folyamatosan szükséges alkalmazni őket. A terápia nem kuratív. A betegség spontán remissziós hajlama miatt ennek ellenére előfordulhat tartós remisszió a betegek ~10-20%-ában.

A kérelmezett eltrombopag és a komparátor romiplosztim terápiák esetében direkt összehasonlító vizsgálatból csupán egyetlen retrospektív kohorsz vizsgálat áll rendelkezésre, ITP-s gyermekeken. A vizsgálatban a Kérelmező által bemutatott vérzéses végponton nem volt különbség az eltrombopag és a romiplosztim terápiák között.

Gyermekek esetében az eltrombopag hatásosságát a fázis II-es, három szakaszból álló (dóziskereső, kettősvak, nyílt) PETIT és a fázis III-as, randomizált, kettősvak PETIT 2 vizsgálatokban mérték placebohoz képest. Az elsődleges végpont a tartós, legalább 6 héten keresztül fennmaradó vérlemezke-válasz volt (PETIT: OR: 4,31 [95%CI: 1,39-13,34], $p=0,011$; PETIT2: OR: 18,0 [95%CI:2,3–140,9], $p=0,0004$). A Zhang és mtsai által végzett metaanalízis eredményei szerint az eltrombopag hatékonyabb a klinikailag jelentős vérzések megelőzésében, mint a romiplosztim terápia (RR: 0,33, [95%CI: 0,12–0,89], $p<0,05$).

Felnőtt betegek esetében a kérelmezett terápia pivotális vizsgálata a RAISE [Cheng, 2011] volt, ennek adatai szolgáltatták az egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereit. A fázis III-as, randomizált, négyesvak, placebokontrollált, kétkarú vizsgálatban az elsődleges végponton a Revolade jelentős mértékben javította a vérlemezke-választ adó betegek arányát (OR: 8,2 [99%CI:3,59-18,73], $p<0,0001$). Felnőtt betegek esetében direkt összehasonlító vizsgálat nem készült az eltrombopag és romiplosztim terápiák között, a megjelent indirekt összehasonlító közlemények nem találtak szignifikáns különbséget a vérzéses események gyakoriságának tekintetében a két kezelés között.

4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

Az elérhető szakmai irányelvek nem tesznek hatásosságbeli megkülönböztetést az eltrombopag és a romiplosztim kezelések között. A rendelkezésre álló evidenciák értékelése a szakmai irányelvek ajánlásai alapján:

- a 2011-2013 között hatályos hazai szakmai irányelv említi ITP kezelésére másodvonalban a trombopoetin-receptor agonistákat, a rendelkezésre álló evidenciákat a minőség tekintetében I/b, illetve IIa szintűnek értékeli;
- a trombopoetin-receptor agonisták másodvonalbeli felhasználására egy a német, osztrák és svájci hematológiai klinikák által készített nemzetközi konszenzus-jelentés „A” fokozatú ajánlást tesz, II-es szintű evidenciákra alapozva;
- az Amerikai Hematológus Társaság által közzétett 2019-es konszenzus-jelentés robusztus evidencián alapuló terápiás alternatívának tekinti a trombopoetin-receptor agonistákat mind a gyermekek, mind a felnőttek esetében („A” fokozatú ajánlás, I/b szintű evidencia);
- az Amerikai Hematológus Társaság 2019-es ITP irányelv másodvonalban szintén javasolja trombopoetin-receptor agonistákat, azonban a másodvonalbeli terápiák közül nem emeli ki egyértelműen őket (III-as szintű evidencia, nem erős ajánlás).

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

A létesítésre javasolt új indikációs pont a meglévőhöz képest szélesebb körben tenné elérhetővé a gyógyszert (kikerülne a vérlemezke szám küszöbértéke, a megelőző lépeltávolítás, illetve nem csak felnőttek, hanem egy évesnél idősebb gyermekek is részesülhetnének a kezelésben). A Technológia-értékelő Főosztály kiemeli, hogy egy és öt éves kor közötti gyermekek esetében a vizsgálatokban az orális szuszpenziós beviteli formát alkalmazták, ami jelenleg nem szerepel a támogatási kérelemben.

A komparátor romiplosztim és a kérelmezett készítmény alkalmazási előírása majdnem teljesen megegyezik ITP-s betegek esetében, azonban a romiplosztim csak krónikus ITP-ben adható. A krónikus ITP definíciójában bekövetkezett változás miatt jelenleg a komparátor csak legalább 12 hónapja fennálló betegség esetén adható. Az indikációs pont jelenlegi, a Kérelmező által javasolt szövegezése (legalább 6 hónapja tartó ITP) a 6.-12. hónap között előnyhöz juttatná a kérelmezett készítményt. Az indikációs különbségtételből fakadó tényleges klinikai előny nem bizonyított.

A kérelmezett és a komparátor technológiát összehasonlító direkt, randomizált kontrollált vizsgálat nem áll rendelkezésre.

Több publikált indirekt összehasonlítás is található az irodalomban, a Kérelmező azonban saját, nem publikált összehasonlításából származó adatokkal számolt a felnőtt betegek esetében. Magát az indirekt összehasonlítást, illetve annak módszertanát nem mutatta be.

A Kérelmező által választott hatásossági mutató (vérzések gyakorisága) klinikailag releváns, ugyanakkor mindkét vizsgálatban csak másodlagos végpont volt. A vérzések számszerűsítésére a Kérelmező a WHO vérzési skálát használta, azonban a klinikai vizsgálatokban eltérő vérzési skálákat használtak, amik között a megfeleltetés módszertana kérdéses. A Kérelmező által az elemzésekhez felhasznált naiv adatok (vérzéses események gyakorisága) nem egyértelműen vezethetők le a vizsgálatok publikált eredményeiből.

A felnőtt vizsgálati populációban és a vizsgálati protokollban voltak olyan eltérések, amik nem feltétlenül hagyhatók figyelmen kívül (életkor, nemek aránya, ITP-dignózis óta eltelt idő, szplenektomizált betegek aránya, megelőző, illetve kiegészítő terápiában részesültek aránya). A fenti limitációk zömét a Kérelmező is megemlíttette. A különbségek ellenére mind a Kérelmező, mind a NICE korlátozottan, de összehasonlíthatónak ítélte meg a vizsgálatokat.

A gyermekek bevonásával végzett vizsgálatokban szintén megfigyelhető pár kiemelendő eltérés a beválogatási feltételek, követési idő, a vérzéses események eltérő skálán való értékelése, illetve az adatok dimenziója tekintetében.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

Az egészség-gazdaságtani elemzés két részből épül fel. Az elemzés más megközelítést alkalmaz felnőttek és mást gyermekek esetében. Az előbbi esetben a Kérelmező benyújtott egy költség-hasznossági elemzést (CUA), továbbá bemutatásra került egy költség-következmény elemzés (CCA) egyaránt. Pediátriai megközelítésben, publikus hasznosságértékek hiányában, egy költség-eredményességi elemzés került bemutatásra (CEA), mely során a klinikailag jelentős vérzéses események, illetve a megmentett élet éveket hasonlítja össze a Kérelmező. Az eltrombopag és romiplosztim terápiák eredményességében indirekt összehasonlítási módszertant alkalmaz.

Az elemzések finanszírozói nézőpontból készültek, időtávuk a felnőttekre vonatkozóan elkészített költség-hasznossági elemzés esetén 53,7 év, míg a gyermekekre vonatkozóan elkészített költség-eredményesség elemzés esetén 1 év.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

Az eltrombopag terápiára vonatkozó adatok a kiterjesztéses EXTEND [Wong, 2017] klinikai vizsgálatból és a pivotális fázis III RAISE [Cheng, 2011] klinikai vizsgálatból származnak.

A romiplosztim terápiára vonatkozó adatok egy pivotális fázis III-as klinikai vizsgálatból [Kuter, 2008], illetve az azt követő hosszútávú kiterjesztéses klinikai vizsgálatból származnak.

Az elsődleges egészségügyi eredmények közé tartoznak a közepesen súlyos és súlyos vérzési események, a mentő gyógyszerek használata és a kezelés abbahagyása. A terápia hatásosságát leíró, a modellben használt értékek az indirekt összehasonlítás eredményein alapulnak.

5.3.Egészség-gazdasági elemzés eredménye és értékelése

Az egészség-gazdasági elemzés 0,11 QALY inkrementális egészségnyereséget számol ki, XXX Ft inkrementális költség mellett. Megállapítható, hogy az eltrombopag terápia a romiplosztim terápiához képest alacsonyabb ár mellett magasabb egészségnyereséget eredményez, tehát domináns terápiaak tekinthető. Az ICER értéke XXX Ft/ QALY.

Gyermekekre vonatkozó egészség-gazdasági elemzés eredmények megválasztott időtávja 1 év (13 ciklus). Ezen idő alatt a modell -0,26 klinikailag releváns vérzés elkerülését becsüli eltrombopag kezelés esetében romiplosztimhoz képest. A kezelések között a modell nem becsül különbséget a megmentett életévek számában. Elsődleges gyógyszerköltségeket tekintve az eltrombopag alkalmazása XXX forint megtakarítást jelenthet, míg összes költséget illetően XXX forintot a komparátor terápiához viszonyítva.

5.4.Egészség-gazdasági elemzés limitációi

Az elemzés módszertana közvetlen összehasonlító vizsgálat hiányában indirekt összehasonlítást alkalmaz a relatív hatásosság becslésére.

A költség-hasznossági elemzés típusának megválasztása nem teljes mértékben megalapozott, a többlet-egészségnyereség figyelembe vehetősége kérdéses, ennek hiányában pedig költség-minimalizációs elemzés is indokolt lehet.

A költség-eredményességi, költség-következmény elemzésekhez a hazai irányelvben nem kapcsolódik döntési szabály.

Az összehasonlított gyógyszerkészítmények esetén a közelmúltig támogatásvolumen-megállapodások voltak életben, melyek miatt az összehasonlításban kapott inkrementális költségek eltérhetnek attól, ami a finanszírozó számára releváns.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a felnőttek esetében a jelenleg is Revolade terápiában részesülő 280 betegnek felül hozzávetőleg évi 20%-os növekedéssel számol (336, 403, 484 beteg az első 3 évben).

A Technológia-értékelő Főosztály a becsült kezelésbe vonható betegek számát hozzávetőleg elfogadhatónak tartja, azonban felhívja a figyelmet, hogy az indikációbővítéssel elérhető jelenleg W&R betegkör mérete nem megbecsülhető és jelentős bizonytalanságot jelent a költségvetési hatásbecslésben.

A Kérelmező gyermekek esetében az évente 30, jelenleg egyedi méltányosság alapján Revolade kezelésben részesülő gyermeken felül évente 1, 3 és 5 további gyermekkel számol az első 3 évben.

A NEAK adatkérés alapján **2018-ban** nagyjából **30 gyermek** részesült **egyedi méltányossági** alapon Revolade kezelésben, azonban **2019-ben** ez a szám már közel **50** volt.

A gyermekek esetében nem zárható ki, hogy a tényleges számok magasabbak a becsült értékeknél.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Revolade 25 mg filmtabletta, 28x készítmény bruttó fogyasztói ára XXX Ft, míg az 50 mg-os kiszerelés XXX Ft, továbbá a komparátorként megválasztott NPlate 250 µg készítmény bruttó fogyasztói ára XXX Ft.

A Kérelmező a felnőttek **eltrombopag kezelés éves terápiás költségét XXX Ftra** becsüli, míg **romiplostim kezelés esetén ezt XXX forintnak** veszi.

Gyermekek kezelése esetén az éves terápiás költség XXX forint az eltrombopag terápia, illetve XXX forint a romiplosztim terápia esetén.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a felnőtt betegek Revolade készítménnyel való kezelése során támogató döntés mellett **XXX illetve XXX Ft bruttó költségvetési hatást** becsült.

A Kérelmező a gyermek betegek Revolade készítménnyel való kezelése során támogató döntés mellett **XXX, XXX illetve XXX millió Ft bruttó költségvetési hatást** becsült.

A Technológia-értékelő Főosztály elvégezte az elmúlt 3 naptári év dobozforgalmának összesítését, mely alapján megállítható a terápiás terület forgalmának növekvő tendenciája, aminek oka nem tisztázott.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy jelentős kezelésbe vonható betegszám növekedést jelenthetnek az indikációbővítés következtében támogatásban részesíthető jelenleg W&R terápián lévő betegek. Ennek mértéke jelenleg nem meghatározott, pontosítása szükséges.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy az indikációbővítés következtében W&R ellátásról eltrombopag terápiára való áttérés 100 beteg éves kezelése esetén XXX Ft többlet kiadást jelentene a finanszírozó részére.

7. Nemzetközi kitekintés

NICE: Befogadta az eltrombopag kezelést krónikus ITP-re, **ha az a standard kezelésre nem reagál vagy a magas vérzési rizikó miatt gyakran szükséges mentőkezelést alkalmazni.** Csak abban az esetben javasolják befogadásra, ha a megállapított árkedvezményt a forgalmazó megtartja. A Kérelmező állítása szerint a NICE gyermekek esetében is befogadta a készítményt, azonban a NICE gyermekek esetében nem készített értékelést, ugyanis a brit támogatási rendszer sajátosságai miatt a gyermekek technológia-értékelés nélkül is hozzáférnek a készítményhez.

IGWIG: Nincs elérhető adat. (2020.09.22.)

SMC: Befogadta a készítményt a teljes indikációs körben (szplenektómiától függetlenül, egy éves kor felett), de **csak súlyos, klinikai tüneteket mutató, magas vérzési rizikóval jellemezhető esetekben.**

CADTH: **Nem fogadta be a készítményt:** kifogásolták a vizsgálatok elsődleges végpontját, a közvetlen összehasonlító vizsgálatok hiányát egyéb terápiákkal szemben, illetve nem találták költséghatékonyak.

NCPE: 2010-ben nem fogadta be, mert **a rituximabhoz képest nem találták költséghatékonyak.** 2017-ben a gyorsított felülvizsgálat új, teljes egészség-gazdaságtani értékelést javasolt.

HAS: 2017-ben a teljes ITP indikációs körben befogadta. Felnőttek esetében az egészségnyereséget kisebb mértékűnek ítélték, mint gyermekek esetében (ASMR IV: minor vs ASMR III: közpes). Vizsgálták az ITP kezdete óta eltelt időt is, nem találtak szignifikáns klinikai előnyt a 6-12. hónapban az ELT javára.

8. Konklúzió

A terápia a klinikai vizsgálatok alapján a placebohoz képest hatásos, a gyermekek kezelésében a nemzetközi ajánlások is erős ajánlást fogalmaznak meg. Az egyéb elérhető,

gyakran alkalmazott terápiákhoz képest (lépeltávolítás, off label rituximab) a trombopetin-receptor agonista kezelések szuperioritása nem egyértelműen bizonyított.

A nemzetközi ajánlások nem tesznek különbséget a hatásosság terén az eltrombopag és a romiplosztim kezelések között. A másodvonalbeli terápia megválasztását a kezelőorvosra és a betegre bízják, hangsúlyozva, hogy érdemes figyelembe venni a beteg preferenciáit (szeretne-e műtétet), a kezelés várható időtartamát és a remissziós hajlamot, az esetleges társbetegségeket, a két készítmény eltérő adagolás-módját, és mellékhatás-profilját.

A hazai forgalmi adatok arra utalnak, hogy bár jelentős az egyedi méltányosság alapján történő kezelés, ez főleg az ITP-s gyermekeket érinti. Ennek oka lehet, hogy hazánkban jelenleg a gyermekek ITP-jének kezelésére támogatásba befogadott, célzott gyógyszeres terápia nem áll rendelkezésre. A Revolade kezelésben részesülő felnőtt betegek évenkénti száma növekedést mutat, mely jelenségért főleg a már támogatott indikációban kezelésben részesülő betegek számbeli emelkedése felel.

A komparátor romiplosztimhoz képest a Revolade filmtabletta esetében a többlet egészségnyereség kérdéses, azonban a kezelés ára kedvezőbb.