

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **FABHALTA 200 mg kemény kapszula készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes elszámolás szerinti támogatását kéri a következő létesítendő indikációs ponton:

Monoterápiában alkalmazva javallott olyan paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában (PNH) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknél haemolyticus anaemia áll fenn.

A készítmény hatóanyaga, az L04AJ08 ATC-kódú iptakopán, mely jelenleg nem támogatott

A FABHALTA 200 mg kemény kapszula készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

A FABHALTA monoterápiában alkalmazva javallott olyan paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában (PNH) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknél haemolyticus anaemia áll fenn.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	olyan paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában (PNH) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknél haemolyticus anaemia áll fenn	2x200 mg iptakopán/nap	ekulizumab, ravulizumab	transzfúziómentes állapot hemoglobinszint javulása, életminőség, túlélés
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	olyan paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában (PNH) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiknél haemolyticus anaemia áll fenn	2x200 mg iptakopán/nap	előzetesen kezelt populációban direkt: ekulizumab, ravulizumab előzetesen kezelt populációban indirekt: pegcetacoplan előzetesen nem kezelt populációban egykarú vizsgálat	transzfúziómentes állapot, hemoglobinszint javulása, életminőség, biztonságosság
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	komplement inhibitor naív, felnőtt PNH-beteg populáció szcenárióelemzés: a korábban kezelt, felnőtt, PNH-betegek	2x200 mg iptakopán/nap	ekulizumab, ravulizumab szcenárió: pegcetacoplan	transzfúziómentes állapot

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A PNH ritka (becsült prevalencia: $<0,4/10\,000$ fő) betegség, a betegség lefolyását befolyásoló kezelési forma a csontvelőátültetés, az ehhez társuló jelentős morbiditás limitálja az alkalmazását. További kezelési lehetőségek közé tartoznak a komplementgátlók és a szupportív terápiák.

A tüneteket mutató, paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában (PNH) szenvedő (pl. fájdalom, trombózis, szervi diszfunkció) betegek esetében, akiknél nem áll fenn súlyos csontvelő-elégtelenség, a komplementgátlóval (C5-gátló ravulizumab, ekulizumab) történő kezelés javasolt.

Az UpToDate szakértői portál a C5-inhibitor kezelés alatti reziduális anaemia esetén javasolja a váltást alternatív útvonalon ható pegcetacoplan vagy iptakopán kezelésre (Grade 2C).

A PNH szupportív kezelése magába foglalja a fájdalomcsillapítást, az anaemia ellátását (transzfúzió, folsav-, B12-vitamin, és szükség esetén vaspótlás), a thromboprofilaxist is.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg rendszerszinten támogatott komplement-gátló terápia nem érhető el.

A betegek egyedi méltányossági kérelmek terhére ekulizumab (C5-gátló), ravulizumab (C5-gátló) és pegcetacoplan (C3-gátló) terápiában részesülhetnek.

Rendszerszinten támogatott kezelésként az allogén (OENO: 54100) vagy autológ (OENO: 54101) csontvelőtranszplantáció végezhető.

Amennyiben a betegek nem alkalmasak csontvelőtranszplantációra vagy komplementgátló terápiára, BSC-ben részesülhetnek.

A betegek támogató kezelésként transzfúziót, vaskészítményeket, folsavat, vitaminokat és szteroidot kaphatnak.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező az ekulizumab és ravulizumab terápiákat jelölte meg komparátorként.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai ajánlásoknak és klinikai gyakorlatnak megfelel, de az egészség-gazdaságtani irányelv ajánlásainak nem. Ez utóbbi oka, hogy a választott komparátorok rendszerszintű támogatásban nem részesülő terápiák.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

Az **APPLY-PNH** vizsgálat (NCT04558918) célja az iptakopán biztonságosságának és hatásosságának értékelése anti-C5 terápiákkal szemben olyan PNH-ban szenvedő betegeknél, akiknél az előzetes anti-C5 kezelés ellenére tartósan fennállt az anaemia.

Az APPLY-PNH vizsgálat két elsődleges végpontja azon betegek százalékos aránya, akiknél a hemoglobinszint legalább 2 g/dl növekedése volt megfigyelhető a kiindulási értékhez képest, valamint azon betegek százalékos aránya, akiknél a legalább 12 g/dl hemoglobinszint

fenntartott volt vörösvérsejt-transzfúzió nélkül, vagy anélkül, hogy a protokollban meghatározott vörösvérsejt-transzfúziós kritériumoknak megfelelték volna.

Főbb eredmények:

A betegek 82,3%-a vs. 2,0%-a ért el legalább 2 g/dl mértékű hemoglobinszint növekedést a kiinduláshoz képest az iptakopán vs. C5-inhibitor kezelési karon.

A betegek 68,8%-a vs. 1,8%-a ért el tartósan legalább 12 g/dl hemoglobinszintet, transzfúzió nélkül, az iptakopán vs. C5-inhibitor kezelési karon.

Az **APPOINT-PNH** fázis III, nyílt, egykarú vizsgálatban előzetes C5-inhibitor kezelésben nem részesült betegek bevonásával értékelték az iptakopán hatásosságát.

A pegcetacoplan-kezeléssel szemben direkt összehasonlító vizsgálat hiányában indirekt összehasonlító elemzést nyújtott be a Kérelmező.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés az APPLY-PNH és APPOINT-PNH vizsgálatok adatain alapul.

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 az iptakopán terápia alapesetben ekulizumab, illetve ravulizumab kerül összevetésre, valamint szcenárió elemzés keretében pegcetacoplannal kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 28 napos ciklusokban 49 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (42 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, APPLY-PNH vizsgálat mintáját alapul véve készítették el azon betegek alcsoportjára, akik legalább hat hónapig kaptak anti-C5 terápiát a randomizálás előtt, de továbbra is fennálló anémiával küzdöttek, valamint APPOINT-PNH vizsgálat alapján olyan PNH-ban szenvedő betegeket vontak be, akik soha nem kaptak komplement inhibitor kezelést.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az iptakopán, az ekulizumab-ot és a ravulizumab-ot összevető APPLY-PNH 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 az iptakopán terápia esetében többlet-egészségnyereséget (2,32 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az ekulizumab komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 49 éves időtávon. Ennek megfelelően az iptakopán terápia alapesetben számított ICER-e (XXX

Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP 3,7-szeresében meghatározott küszöbértéke (28 597 899 Ft/QALY).

Az iptakopán terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a nincs transzfúzió és nincs anémia állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Fabhalta gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX%.

Az iptakopán terápia esetében többlet-egészségnyereséget (2,28 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a ravulizumab komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 49 éves időtávon. Ennek megfelelően az iptacopan terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP 3,6-szorosában meghatározott küszöbértéke (28 485 498 Ft/QALY).

Az iptakopán terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a nincs transzfúzió és nincs anémia állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Fabhalta gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX%.

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 az iptakopán terápia esetében, rendre 22%, 30%, 34%, 37%-os várható piaci részesedést az 1., 2., 3., és 4. év végére 8, 11, 12 és 13 főre tehető – ebből 6, 8, 9, 10 fő a komplement inhibitor naív betegkör.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az iptakopán listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. Az APPLY-PNH vizsgálatban felvett medián kezeléssel töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A komparátor ekulizumab és ravulizumab esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség. Az ekulizumab gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft, míg a ravulizumab esetében XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az iptakopán terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX milliárd Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az ekulizumab, ravulizumab és pegcetacoplan komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX millió Ft – naív populáció esetén.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

- komparátorválasztás limitációi
- A kérelem a teljes engedélyezett indikációt célozza, de a C5-inhibitor naív betegkörben elérhető hatásosságról csak egykarú vizsgálatból származó adat áll rendelkezésre, a relatív hatásosságot nem értékelték direkt összehasonlító vizsgálatban, vagy indirekt összehasonlító elemzésben

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja a nem megfelelő komparátorválasztás, tekintve, hogy ravulizumab, eculizumab és a pegcetacoplan hatóanyagú készítmények nem részesülnek rendszerszintű támogatásban, így ezen terápiákkal készült összehasonlítás a legutóbbi egészség-gazdaságtani irányelvnek megfelelően nem viszi előre a döntéshozatalt.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az alkalmazott 49 éves időtáv túlságosan hosszú, a Human Mortality Database 2020-as adatai alapján 42 évesen a várható élettartam 31,71 év Magyarországon, amely jóval alacsonyabb, mint a Kérelmező által használt időtáv

8. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE támogatja a forgalomba hozatali engedélynek megfelelő indikációban a PNH kezelésére felnőtteknél hemolitikus vérszegénységben szenvedő betegeknél. Az iptacopan csak akkor ajánlott, ha a vállalat a kereskedelmi megállapodásnak megfelelően biztosítja azt.

A skót SMC értékelés folyamatban van, a publikálás 2025.01.13-ra várható.

A kanadai CADTH publikus weboldala alapján folyamatban van az értékelés.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az iptakopan terápia nyújtotta klinikai többletelőny megléte igazolható a C5-inhibitor terápia komparátorhoz viszonyítva, relevánsnak tekinthető végponton az előzetes C5-inhibitor terápiaiban részesült populációban. Ezt **közepes evidencia szintű, közepes torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A terápia-naív populációra vonatkozóan egykarú vizsgálatból származó hatásossági adatok állnak rendelkezésre, amely alapján a relatív hatásosságára vonatkozó konklúzió nem vonható le.

Jelenleg a megjelölt indikációban rendszerszinten támogatott terápia nem áll rendelkezésre, a komplementgátlók egyedi méltányossági eljárás keretében érhetőek el.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az iptakopan alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az ekulizumab és ravulizumab komparátorokkal szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján hazai körülmények között nem költséghatékony sem az ekulizumab komparátorral szemben, sem a ravulizumabbal szemben a kérelmezett listaáron. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges az iptakopan költséghatékonyságának igazolásához ravulizumab esetén, míg ekulizumab esetén XX%. Az iptakopan társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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

- nem rendszerszintűen támogatott komparátor terápia



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 219

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.hu

Web: <https://nngyk.gov.hu/>

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).

2025. január 28.

Regisztrációs szám: TÉF/123/24



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 219

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.hu

Web: <https://nngyk.gov.hu/>

2025. január 28.

Regisztrációs szám: T&F/123/24