

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Besremi 250 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton: **EÜ100 8/c**.

A készítmény hatóanyaga, a **ropeginterferon alfa-2b, L03AB15** ATC-kódú hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

A **Besremi 250 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 1x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Besremi tünetekkel járó splenomegalia nélküli polycythaemia vera kezelésére javallott monoterápiában felnőtt betegeknél.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
PROUD-PV Korai stádiumú PV - cytoered. th-val nem kezelt (70%) - < 3 éves HU th (30%) kiterjesztése, a CONTINUATION- PV PROUD-PV-t befejezett, javulást elért betegek	ropeginterferon alfa- 2b 2 hetente 100 ug sc. kezdő dózis, majd median 425 ug	PROUD-PV vizsgálat: hydroxyurea 500mg/nap p.os kezdő dózis, majd medián 1000 mg CONTINUATION-PV vizsgálat: BAT	Non-inferiority, összetett végpontok PROUD-PV Elsődleges: komplett hematológiai válasz és norm. lépnagyság 12 hónapnál CONTINUATION-PV Elsődleges: komplett hematológiai válasz, lépnagyság és javult betegségteher 36 hónapnál

Rövidítés: PV: polycythaemia vera, HU: hydroxurea, BAT: best available therapy

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 polycythaemia vera (PV) kezelésénél alapvető a beteg kockázati státusának felmérése.

A kezdeti terápia általában phlebotomia és kis dózisú aszpirin alkalmazása. Egyes esetekben (pl. gyakori phlebotomia, gyors progresszió) kis kockázat esetén is cytoreduktív terápiát alkalmaznak. A nagy kockázatú PV kezelésére első vonalban leggyakrabban hydroxyureát

(HU) vagy interferont adnak. Második vonalban HU-, IFN alfa, rezisztencia/intolerancia esetén ruxolitinib vagy IFN alfa adható. A ruxolitinib és peginterferon hatása direkt összehasonlításának hiányában a választást a beteg kora ill. a gyógyszer hozzáférhetősége határozza meg.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a hydroxyurea (Litalir) és ruxolitinib (Jakavi) terápia támogatott kiemelt, indikációhoz kötött támogatással, az EÜ100 8/c ponton.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a ruxolitinibet választotta komparátornak. A ruxolitinib pivotális vizsgálatát 2. vonalban, HU rezisztens/intoleráns betegeken végezték, míg a PROUD-PV pivotális vizsgálat korai PV-ban szenvedő betegeken hasonlította össze a ropeginterferon alfa-2b-t az első vonalban standard terápiaként alkalmazott hydroxyureával, és HU-rezisztens /intoleráns betegek nem vehettek részt a vizsgálatban. Az eltérő céllal, eltérő populáción, 1. ill. 2. vonalban végzett vizsgálatok nem használhatók az egészségnyereség mértékének összehasonlítására.

A komparátorválasztás részben tekinthető megfelelőnek:

- a kérelmezett indikáció együttesen vonatkozik az 1. és 2. vonalas kezelésre
- kérelemben megjelölt ruxolitinib 2. vonalban kizárólag a HU-rezisztens/ intoleráns betegek körében fogadható el komparátornak
- figyelembe véve a hazai finanszírozás jellemzőit, illetve hogy a rendelkezésre álló evidencia a ropeginterferon alfa-2b 1. vonalbeli alkalmazására vonatkozik, első vonalban a hydroxyurea tekinthető megfelelő komparátornak.

Az EMA forgalomba hozatali engedélye a 2. vonalra is vonatkozik, de a ropeginterferon alfa-2b alkalmazására a 2. vonalban nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálat és evidencia.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, mérsékli a haematológiai eltéréseket, a lép növekedését, csökkenti az allélterhet és csökkenti a thromboemboliás szövődmények kialakulásának kockázatát.

A ropeginterferon alfa-2b hatásosságát/biztonságosságát a PROUD-PV és kiterjesztése, a CONTINUATION-PV non-inferiority vizsgálat medián 182 hetes követési idővel elemezte.

A PROUD-PV fázis 3, randomizált, kontrollált, nyílt vizsgálat volt, a hydroxyurea és ropeginterferon alfa-2b hatását hasonlította össze korai PV-ban. A vizsgálatba cytoreduktív terápiában még nem részesült (70%) és legfeljebb 3 éven át HU-val kezelt (30%, nem HU-rezisztens vagy intoleráns) korai PV-ban szenvedő beteget vontak be. A PROUD-PV vizsgálatban a 12. hónapra a ropeginterferon alfa-2b-vel kezelt betegek 21%-a (26/122), a

hydroxyureával kezelt betegeknek pedig 28%-a (34/123) érte el a kompozit végpontot, azaz a komplett haematológiai választ és normális lépnagyságot. A CONTINUATION-PV vizsgálatban a 36. hónapra komplett haematológiai választ és javult betegségterhet elért betegek aránya a ropeginterferon alfa-2b karon 53% (50/95), a HU karon pedig 38% (28/74) volt. A PROUD-PR vizsgálatban a 12. hónapra csak komplett haematológiai választ elért betegek aránya 43% (53/123) ill. 46% (57/123) volt ($p=0,63$). A CONTINUATION-PR vizsgálatban a 36. hónapra csak komplett haematológiai választ elért betegek aránya 71% (67/95) ill. 51% (38/74) volt ($p=0,012$).

Az 5 éves adatok elemzése azt mutatja, hogy a Ht-válasz tartósan fennmarad (a ropeginterferon alfa-2b karon 81,8%, a HU karon 63,2%; $p=0,01$); és a molekuláris válasz is nagyobb arányban észlelhető a ropeginterferon alfa-2b karon (69,1% vs 21,6%; $p<0,0001$)

A leggyakoribb 3.-4. grade mellékhatás a ropeginterferon alfa-2b karon a gamma-glutamiltranzsferáz és alanine-aminotranszferáz-szint emelkedése, a HU karon pedig leukopenia és thrombocytopenia volt.

4.2. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló PROUD-PV és CONTINUATION-PV klinikai vizsgálatok a ropeginterferon alfa-2b hatását közvetlenül hydroxyureával hasonlították össze korai PV-ban szenvedő betegeknel, 1. vonalban. A non-inferiority vizsgálat alapján összevethető a HU és ropeginterferon alfa-2b hatásossága.

A 2. vonalban nem végeztek a ropeginterferon alfa-2b-val klinikai vizsgálatot.

A 2. vonalban alkalmazott PEG-IFN alfa-2b hatásosságáról kevés fázis 2-es vizsgálatot publikáltak. A ruxolitinib és IFN alfa hatását direkt módon összehasonlító vizsgálatot nem végeztek; a RESPONSE (ruxolitinib versus BAT) vizsgálatban a BAT karon lévőek egy része IFN/ PEG-IFN-t kapott; egy post hoc analízis szerint ebben a vizsgálatban a ruxolitinib hatásosabb volt, mint az IFN/ PEG-IFN, a kezelési karon és a keresztezés után is.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az European LeukemiaNet 2018-as ajánlása nagy kockázatú, cytoreduktív terápiára szoruló betegek számára első vonalban a hydroxyurea, vagy – fiatal betegeknek - a ropeginterferon alfa-2b adását és a kardiovaszkuláris kockázat csökkentését javasolja. Másodvonásban hydroxyurea, interferon (HU-t az IFN után és IFN-t a HU után), HU-rezisztencia esetén pedig a ruxolitinib vagy IFN alfa adását javasolja, a ruxolitinibet preferálva. Felveti a direkt összehasonlítás szükségességét, és a hatóanyagok klinikai vizsgálatának limitációit.

Az NCCN 2.2021-es ajánlása a nagy kockázatú betegek számára cytoreduktív terápiát – hydroxyureát vagy interferon – javasol, progresszió, ill. HU rezisztencia/ intolerancia esetén pedig preferálja a klinikai vizsgálatban való részvételt, vagy a ruxolitinib alkalmazását. Egyéb alkalmazható kezelésként HU, interferon ill. busulfan-kezelést javasol.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a splenomegalia nélküli polycythaemia vera kezelésében alkalmazandó ropeginterferon alfa-2b-terápia költség-hatékonyságát vizsgálta a ruxolitinib-terápiával szemben.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező a ropeginterferon alfa-2b karokra vonatkozó hatásossági adatokat a PROUD-PV és a CONTINUATION-PV klinikai vizsgálatból, míg a komparátor ruxolitinib kar esetén a RESPONSE klinikai vizsgálatból származtatta. Az egészség-gazdaságtani modellben a kérelmezett gyógyszerkészítmény relatív hatásosságának leképezésére egy indirekt összehasonlítás lett felhasználva.

A Kérelmező által felhasznált hasznossági súlyok a progressziómentes állapotokban szintén a PROUD-PV és a CONTINUATION-PV klinikai vizsgálatból származnak.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során figyelembe vette a direkt gyógyszerköltségeket, adminisztrációs költségeket, phlebotómia költségét, JAK2 teszt költségét, valamint a progresszióhoz kapcsolódó költségeket, mint az akut leukémia, a trombózis és a myelofibrózis költségét. A gyógyszerköltségeket a PUPHA adatbázisból származnak, a kórházi kezelések költségét HBCS kódnak megfelelő súlyszámmal kalkulálta a modell. A járóbeteg ellátás során felmerülő költségeket az OENO kód német pont forinttal súlyozott összege alapján számolja a modell.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A vizsgált élethosszig tartó (40 éves) időtávon a ropeginterferon alfa-2b-terápia 0,14 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft többletköltséggel járt a ruxolitinib-terápiához képest. A Kérelmező által kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY, mely nem haladja meg a korábban érvényben lévő, illetve a közelmúltban megjelent egészség-gazdaságtani irányelv alapján meghatározott, az egy főre jutó GDP háromszorosából képzett küszöbértéket.

Rövidebb időtávokon a ropeginterferon alfa-2b-terápia valamennyi esetben magasabb költség mellett generál többlet minőségi életévet, ugyanakkor 25 éves időtáv alatt a kalkulált ICER-érték már a költséghatékonysági küszöbérték felett helyezkedik el.

A szenárióelemzés keretében bemutatott szakértői véleményen alapuló dozírozás esetében 40 éves időtávon a ropeginterferon alfa-2b-terápia 0,14 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft költségmegtakarítással járt a ruxolitinib-terápiához képest. A Kérelmező által kalkulált ICER érték alapján a kérelmezett terápia domináns a komparátor terápiával szemben. Ebben az esetben az időtáv változtatása nem befolyásolja az alapeseti konklúzió eredményét, a kalkulált ICER értékek alapján a kérelmezett terápia domináns a komparátor terápiával szemben.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a kezelésbe bevonható betegek számát nemzetközi incidencia adatok és szakirodalmi adatok alapján becsülte.

A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente 156 fő. A kérelmezett terápia piaci részesedésszerzését éves szinten 40%-nak határozta meg. Ez alapján a bevonható betegek számát 62 – 124 – 186 főre becsülte a befogadást követő 3 évben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A kérelmezett ropeginterferon alfa-2b termelői ára XXX Ft, bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A CONTINUATION klinikai vizsgálat alapján az átlagos dózis 236,6 µg, az átlagos dózisszám pedig 61,4 volt, átlagosan 187,5 hét alatt. Ez alapján hozzávetőlegesen évente 16 injekció kerül felhasználásra egy beteg esetén. A bruttó fogyasztói áron számolt finanszírozót terhelő költség a 100%-os kérelmezett támogatás esetén a 300 Ft-os dobozdíj figyelembevételével XXX Ft, így az éves finanszírozási költség XXX Ft egy beteg esetén.

A komparátor ruxolitinib termelői ára XXX Ft, bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A RESPONSE klinikai vizsgálat alapján meghatározott adagolás szerint a bruttó fogyasztói áron számolt finanszírozót terhelő költség a 100%-os kérelmezett támogatás esetén a 300 Ft-os dobozdíj figyelembevételével XXX Ft, így az éves finanszírozási költség XXX Ft egy beteg esetén.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a ropeginterferon alfa-2b-kezelés befogadását követő hároméves időszakra vonatkozóan határozta meg a várható költségvetési hatás nagyságát. A Kérelmező az elemzés során a ruxolitinib-terápia leváltását feltételezte.

A kérelmezett készítmény éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft között alakul a befogadást követő 3 évben.

A jelenlegi piaci helyzethez viszonyítva a kérelmezett terápia éves nettó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft többletköltséget eredményez a befogadást követő 3 évben.

A szakértői véleményen alapuló dozírozás esetében, ami évente hozzávetőlegesen 12 injekció alkalmazását jelenti egy beteg esetében az éves bruttó költségvetési hatása évente XXX – XXX – XXX millió Ft között alakul, a nettó költségvetési hatása pedig évente XXX – XXX – XXX millió Ft megtakarítást eredményez a befogadást követő 3 évben.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A HU intoleráns/rezisztens betegek 2. vonalbeli ropeginterferon alfa-2b kezelésére vonatkozóan nem áll rendelkezésre bizonyíték. A ruxolitinib és ropeginterferon alfa-2b relatív hatásossága nem ismert. A fentiek miatt a ropeginterferon alfa-2b 2. vonalbeli hatásosságára/eredményességére vonatkozó adatok nagyfokú bizonytalanságot hordoznak.

A nyílt, non-inferiority vizsgálat összetett végpontra vonatkozó non-inferiority kritériumai nem, ill. részben teljesültek.

Nem ismert, hogy a ropeginterferon alfa-2b hogyan befolyásolja a túlélést, thromboemboliás események előfordulását és a leukaemiás/myelofibrosisos transzformációt.

Az engedélyezett és kért indikáció és az egészség-gazdaságtani elemzésben figyelembe vett célpopuláció eltér.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály kiemeli, hogy a ropeginterferon alfa-2b-terápia és a megjelölt ruxolitinib-terápia tekintetében direkt összehasonlító vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. A Kérelmező a hatásossági adatokat egy nem publikált indirekt vizsgálat alapján határozta meg. Mivel az összehasonlításra kerülő hatóanyagok klinikai vizsgálatában nem teljesült a közös komparátor megléte, továbbá a betegség súlyossága és a korcsoportok tekintetében nem áll fenn a homogenitás, így a benyújtott modellben a Kérelmező egy új megközelítésmód alkalmazásával először a ropeginterferon alfa-2b kar életkori eloszlását igazította a RESPONSE vizsgálatához, majd a ropeginterferon alfa-2b abszolút JAK2 szintjét állította be úgy, hogy az megfelelően ruxolitinib szintjének.

Figyelembe véve a Kérelmező feltételezéseit és a fent leírt relatív hatásosságra vonatkozó limitációt, az így a bemutatott eredmények megítélése korlátokba ütközik.

A kérelmezett ropeginterferon alfa-2b-terápia alkalmazott dózisa és ebből kifolyólag a terápiás költségének figyelembe vétele egy jól számszerűsíthető limitáció, mely a költséghatékonysági konklúzióra jelentős hatással bír.

Hangsúlyozzuk továbbá, hogy a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés kizárólag a ropeginterferon alfa-2b-terápia másodvonali alkalmazására vonatkozik. A beadvány alapján a Technológia-értékelő Főosztály nem tudja értékelni a kérelmezett készítmény költséghatékonyságát az első vonalban.

Az EÜ100 8/c. indikációs ponton támogatott hatóanyagok forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai és a NEAK között létrejövő támogatásvolumen-szerződések eredményeképp a finanszírozó által ténylegesen térített ár eltérhet az elemzésben is szereplő publikus listaártól. A komparátor terápia publikus listaárának árkedvezménye jelentősen módosíthatják az inkrementális költséghatékonysági hányados értékét.

8. Nemzetközi kitekintés

Az IQWIG értékelése nem állapított meg hozzáadott értéket sem az első, sem a második vonalbeli alkalmazásnál. Az első vonalban a bemutatott bizonyítékok alapján nem állapított meg hozzáadott értéket a hydroxyureához képest. A második vonalban pedig a bizonyítékok hiánya miatt nem állapított meg hozzáadott értéket a ruxolitinibhez képest.

9. Konklúzió

A pivotális klinikai non-inferiority vizsgálatban a ropeginterferon alfa-2b-t hydroxyureával hasonlították össze korai PV-ban szenvedő, HU-ra nem rezisztens vagy intoleráns betegcsoportban. A vizsgálat eredményei alapján az első vonalban alkalmazott ropeginterferon alfa-2b és a hydroxyurea hatásossága összevethető.

A HU intoleráns/rezisztens betegek 2. vonalbeli ropeginterferon alfa-2b kezelésére vonatkozóan nem áll rendelkezésre bizonyíték. A ruxolitinib és ropeginterferon alfa-2b relatív hatásossága nem ismert.

Az engedélyezett és kért indikáció és az egészség-gazdaságtani elemzésben figyelembe vett célpopuláció eltér.

A benyújtott elemzés alapján az alapesetbeli elemzés eredményeképp kapott inkrementális költséghatékonysági hányados 40 éves időtávon, az elemzés feltételezései mentén az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték alatt helyezkedik el.

Az azonosított bizonytalansági tényezők közül mind az időtáv, mind pedig a vizsgált terápiák költségének minimális változása is módosíthatják az inkrementális költséghatékonysági hányados értékét, melyek jelentősen befolyásolják az alapesetben kapható költséghatékonysági konklúziót.

Figyelembe véve a fent leírt relatív hatásosságra vonatkozó limitációkat, a bemutatott eredmények megítélése korlátokba ütközik, míg az elsővonalban alkalmazott ropeginterferon alfa-2b költséghatékonyságának megítéléséhez kiegészítő elemzés elvégzése szükséges.