

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Winrevair 45 mg por oldatos injekcióhoz készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék indikációhoz kötött, kiemelt (100%) támogatását kéri a következő indikációban:

EÜ100 31/d. Felnőttkori idiopátiás pulmonalis arteriás hipertóniában (IPAH) szenvedő betegek részére, amennyiben az EÜ100 31/a. pont alapján rendelhető valamely gyógyszer legalább 3 hónapos alkalmazása, majd ezt követően az EÜ100 31/b. pont alapján rendelhető valamely gyógyszer legalább 3 hónapos alkalmazása során a terápiás válasz nem volt megfelelő (perzisztáló NYHA/WHO III-as funkcionális stádiumú IPAH), a kedvező terápiás hatás fennállásáig.

A készítmény hatóanyaga, a C02KX06 ATC-kódú szotatercept, mely nem támogatott.

A Winrevair por oldatos injekcióhoz készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

A Winrevair – kombinációban a pulmonalis artériás hypertonia (PAH) egyéb terápiáival – a PAH kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik a WHO szerinti II-III-as funkcionális osztályba (FC) tartoznak, a terhelhetőség javítása céljából.

A kérelmezett indikáció szűkített az engedélyezett javallathoz képest.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	olyan felnőtt PAH betegek, akik a WHO szerinti II-III-as funkcionális osztályba (FC) tartoznak	szotatercept – kombinációban a pulmonalis artériás hypertonia (PAH) egyéb terápiáival; adagolás alkalmazási előírás szerint	treprosztinil, szelexipag, riociguat	6 perces járáspróba Többkomponensű javulás (24. hétre az alábbi három kritérium mindegyikét teljesítették: a 6MWD-eredmény javulása, az NT-proBNP értékének javulása, a WHO funkcionális osztály javulása vagy a II-es funkcionális osztály fennmaradása) Pulmonális vaszkuláris rezisztencia NT-proBNP) Halál vagy a klinikai állapotromlást jelentő első esemény bekövetkezéséig eltelt idő Betegek által jelentett kimenetek

Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	idiopátiás, örökletes, gyógyszerrel összefüggő, kötőszöveti betegséggel összefüggő, söntkorrekciót követő PAH diagnózissal rendelkező, WHO FC II/III csoportba tartozó, illetve stabil háttérterápiában részesülő felnőtt betegek	szotatercept + háttérterápia	placebo + háttérterápia	6 perces járáspróba Többkomponensű javulás (24. hétre az alábbi három kritérium mindegyikét teljesítették: a 6MWD-eredmény javulása, az NT-proBNP értékének javulása, a WHO funkcionális osztály javulása vagy a II-es funkcionális osztály fennmaradása) Pulmonális vaszkuláris reszisztencia NT-proBNP) Halál vagy a klinikai állapotromlást jelentő első esemény bekövetkezéséig eltelt idő Betegek által jelentett kimenetek
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Felnőttkori idiopátiás pulmonalis arteriális hipertóniában (IPAH) szenvedő betegek részére, amennyiben az EÜ100 31/a. pont alapján rendelhető valamely gyógyszer legalább 3 hónapos alkalmazása, majd ezt követően az EÜ100 31/b. pont alapján rendelhető valamely gyógyszer legalább 3 hónapos alkalmazása során a terápiás válasz nem volt megfelelő (perzisztáló NYHA/WHO III-as funkcionális stádiumú IPAH), a	szotatercept – kombinációban a pulmonalis arteriális hipertonia (PAH) egyéb terápiáival; adagolás alkalmazási előírás szerint	treprosztinil, szelexipag	6 perces járáspróba Többkomponensű javulás (24. hétre az alábbi három kritérium mindegyikét teljesítették: a 6MWD-eredmény javulása, az NT-proBNP értékének javulása, a WHO funkcionális osztály javulása vagy a II-es funkcionális osztály fennmaradása) Pulmonális vaszkuláris reszisztencia NT-proBNP) Halál vagy a klinikai állapotromlást jelentő első esemény bekövetkezéséig eltelt idő Betegek által jelentett kimenetek

	kedvező terápiás hatás fennállásáig			
--	---	--	--	--

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 PAH-ban szenvedő beteg ellátása összetett, multidiszciplináris stratégiát tesz szükségessé. A megfelelő gyógyszeres kezelésen túl általános megfontolások és a speciális helyzetekben alkalmazott megfelelő kezelés is része az optimális betegellátásnak.

Jelenleg kuratív gyógyszeres terápia nem érhető el.

A betegségben szenvedők túlnyomó többségének specifikus PAH kezelésre van szüksége. Ezek a gyógyszerek pulmonális értágító anyagok, melyek tüneti kezelésre szolgálnak. Első lépésben PDE-5 inhibitor (foszfodiészteráz-5-gátló) (sildenafil, tadalafil), második lépésként kombinációban ERA-kat (endothelin receptor antagonist) (bosentan, macitentan, ambrisentan), harmadik lépésben az előbbieket mellé adva szelexipagot, vagy a PDE-5-i-t cserélve riociguatot kaphat a beteg. A fenti orális terápiák mellett rendelkezésre állnak iv. illetve sc. formában prosztaciklin analóg vegyületek is.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A hazai támogatási rend a lépcsőzetes terápiás lépésekre vonatkozó ajánlásokat követi. A támogatott terápiák kiemelt (100%), indikációhoz kötött támogatással érhetőek el az EÜ100 31/a-d pontokon.

A kérelemben megjelölt indikációs ponton (EÜ100 31/d) jelenleg a riociguat (Adempas), szelexipag (Upravi) és treprosztinil (Tresuvi, Remodulin) hatóanyag-tartalmú terápiák érhetőek el, 100% támogatással.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a prosztaciklin-analóg treprosztinil terápia az elsődleges komparátor. Kiegészítésként a prosztaciklin-agonista szelexipaggal összehasonlítás is bemutatásra került.

A Kérelmező a komparátorválasztást indoklásában hazai szakértők véleményére, a klinikai gyakorlatra, illetve a betegszempontok szem előtt tartására hivatkozik.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló randomizált, placebo-kontrollos, kettősvak, fázis III, **STELLAR klinikai vizsgálatban** a betegek szotatercept + háttérterápiában vagy placebo + háttérterápiában részesültek (163 vs 160 fő). A vizsgálatba olyan felnőtt betegeket válogattak be, akiknél fennállt a - idiopátiás, örökletes, gyógyszerrel összefüggő, kötőszöveti betegséggel összefüggő,

söntkorrekciót követően kialakuló - PAH betegség, továbbá WHO FC II/III csoportba tartoztak, illetve stabil háttérterápiában részesültek.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 6-perces sétatávolság változása a kiinduláshoz képest a 24. hétre. A szotatercept karon medián 34,4 m (95% CI 33,0 – 35,5) vs. 1,0 m a placebo karon (95% CI -0,3 – +3,5). A különbség (Hodghes-Lehmann becslés alapján): 40,8 m (95% CI 27,5 – 54,1; ($p < 0.001$)).

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A pivotalis placebo-kontrollos STELLAR vizsgálat adatai kerültek felhasználásra, illetve a klinikai vizsgálaton belüli összehasonlítás történt - inverz relatív rizikók alkalmazásával.

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 szotatercept terápia alapesetben treprosztinil terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 12 hetes ciklusokban 30 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, STELLAR vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a PAH betegek alcsoportjára külön-külön.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a STELLAR 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 szotatercept terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a treprosztinil komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a szotatercept terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP (ritka betegség esetén XXX-szorosában) meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

A szotatercept terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az alacsony kockázati állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a szotatercept 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 finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a szotatercept terápia esetében (figyelembe véve a rendre XXX%,

XXX%, XXX%, XXX%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX, XXX, XXX és XXX főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a szotatercept listaáron számított fogyasztói ára a 45 mg kiszerelés esetében XXX Ft, a 60 mg kiszerelés esetében XXX Ft, éves költsége az első évben XXX Ft, mely a gyógyszerkészítmény adagolásával együttjárva fokozatosan a 0 Ft-ra csökken. Az STELLAR vizsgálatban felvett medián kezeléssel töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A treprostinil gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a szotatercept terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX és XXX milliárd Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A treprostinil komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX – XXX – XXX és XXX milliárd Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A klinikai vizsgálat PICO struktúrája nem teljesen egyezik a jelen értékelés hatókörével (pl. populációt tekintve, mivel nem csak a kérelmezett indikációnak megfelelő IPAH betegek kerültek bevonásra, valamint a háttérkezelést tekintve is). Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy az alcsoportelemzések alapján a kezelési hatás egységes volt a különféle alcsoportokban (nem, PAH diagnosztikai csoport, kiinduláskori háttérterápia, kiinduláskori prosztaciklin-infúzió, WHO funkcionális osztály (functional class, FC), kiinduláskori PVR).

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező a modell állapotoknál a 12-24. hét utáni adatokat használja hosszútávon a modell a LOCF (last observation carried forward, vagyis az utolsó megfigyelt érték továbbvitele) módszert alkalmazva. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az egészségi állapotok pontos és megbízható modellezése az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a kérelmezett indikációnak megfelelő betegkör szűkebb, mint az elemzés betegpopulációja. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a hibás populáció egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés limitációja, hogy a Kérelmező nem a legjobb illeszkedésű görbét választotta a ciklus specifikus kockázatok becsléséhez. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a görbe illeszkedés egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai CDA-AMC 2024 október 21-én kelt állásfoglalása alapján a szotatercept kezelés támogatását ajánlotta WHO 1-es PAH csoportba tartozó II-es és III-as funkcionális osztályú betegeknek, a feltételek közé tartozik: a kezelés eredményességét 12 havonta ellenőrizni kell, a készítmény árának a költséghatékonyság igazolása érdekében megtett, hozzávetőlegesen 95%-kal történő csökkentése és a háttérterápiát alkotó valamennyi készítmény 50%-os árcsökkentése.

A francia HAS 2025 január 23-ai döntésében korai hozzáférést ítélt meg a készítményhez olyan betegeknek, akik WHO II-es és III-as funkcionális osztályba tartoznak és vagy nem megfelelően kontrolláltak orális hármass terápiával és kontraindikált esetükben a parenterális prosztaciklin analóg kezelés, vagy biterápiával nem megfelelően kontrolláltak és más standard PAH terápiában nem részesülhetnek.

Az egyesült államokbeli ICER-REWIEV 2024 január 8-án kelt beszámolója alapján a szotatercept klinikai többletelőnyét B+ kategóriával (magas bizonyosság legalább kismértékű egészségnyereségről és mérsékelt bizonyosság jelentős egészségnyereségről) jellemezte, azonban felhívta a figyelmet a vélhetően nagymértékű anyagi teherre, ami a készítmény befogadásával járna (a pontos ár ekkor még nem volt ismert). Emellett a paneltagok fenntartással kezelték a terápia hosszútávú eredményességét és biztonságosságát. A beszámoló 2024 március 29-ei kiegészítése alapján a készítmény árának hozzávetőlegesen 72%-os csökkentése lenne szükséges annak érdekében, hogy a befogadása ne legyen túlzottan nagy költségtéher az egészségügyi rendszer számára.

Az ír NCPE jelenleg a teljes HTA-hoz szükséges dokumentációk beérkezését várja, az angol NICE bizottsága várhatóan 2025 augusztus 5-én tartja ülését az elbírálás ügyében

9. Konklúzió

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén a készítmény hozzáadása a jelenlegi kezelésekhez többletelőnyt nyújthat.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a szotatercept alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a treprosztinil komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján a treprosztinil komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a szotatercept költséghatékonyságának igazolásához. A szotatercept társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.