

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Evkeeza 150 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő, létesítésre javasolt indikációban:

„homozigóta familiaris hypercholesterinaemiában (HoFH) szenvedő felnőttek és legalább 5 éves gyermekek és serdülők kezelésére, étrend és más alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterinszint- (LDL-C) csökkentő terápiák kiegészítéseként”

A készítmény hatóanyaga, az **C10AX17** ATC-kódú **evinakumab**, mely jelenleg nem támogatott.

Az Evkeeza 150 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Az Evkeeza étrend és más alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterinszint- (LDL-C) csökkentő terápiák kiegészítéseként javallott homozigóta familiaris hypercholesterinaemiában (HoFH) szenvedő felnőttek és legalább 5 éves gyermekek és serdülők kezelésére.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Homozigóta familiaris hypercholesterinaemiában (HoFH) szenvedő felnőttek és legalább 5 éves gyermekek és serdülők kezelésére,	evinakumab iv. 15 mg/ttkg 4 hetente + standard lipidcsökkentő terápia (SoC)	-LDL-aferezis + SoC -SoC -evolokumab + SoC	LDL-C csökkenés, kardiovaszkuláris (CV) morbiditás és mortalitás
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	étrend és más alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterinszint- (LDL-C) csökkentő terápiák kiegészítéseként		ELIPSE-HoFH, pediátriai vizsgálat: SoC*	LDL-C csökkenés
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	12 éves vagy idősebb HoFH-ban szenvedő betegek		indirekt összehasonlítás: lomitapid + SoC lomitapid + SoC	
				LDL-C csökkentés, a CV-események által módosuló kockázata, inkrementális QALY

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

* ELIPSE-HoFH: statin (betegek 94%-a), PCSK9 gátló (77%), ezetimib (75%), lomitapid (25%), aferezis (34%); pediátriai vizsgálat: statin (85,7%), ezetimib (92,9%), lomitapid (14,3%), aferezis (50%)

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Homozigóta familiaris hypercholesterinaemia terápiájában az étrendi és életmódbeli változtatások mellett az első választandó szerek a statinok. Elégtelen terápiás válasz esetén ezetimib hozzáadása javasolt, szükség esetén a terápia tovább bővíthető PCSK9 gátlókkal, melyek közül a kérelmezett indikációban az evolokumab törzskönyvezett. További terápiás lehetőség az add-on evinakumab, lomitapid, vagy LDL aferezis, illetve válogatott esetekben a májtranszplantáció.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A felsorolt terápiák közül hazánkban a statinok normatív támogatásban részesülnek, az ezetimib EÜ90 1/e. és 1/f. pontok szerint támogatott, statinokkal fix kombinációban is elérhető. Az evolokumab EÜ100 81. pont szerint támogatott, az evinakumab és a lomitapid egyedi méltányossági támogatás keretében elérhető, további támogatott eljárás az aferezis.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a lomitapid kezelés a komparátor terápia.

A komparátor-választás limitációja, hogy a lomitapid rendszerszinten nem támogatott, továbbá csak felnőtt HoFH betegek kezelésére törzskönyvezett. A hazai támogatási rend figyelembevételével komparátorként az alábbi kezelések jöhetnek szóba:

- LDL aferezis
- SOC önmagában
- evolokumab

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A relatív hatásosság vizsgálata céljából a Kérelmező egy nem publikált indirekt összehasonlító vizsgálat eredményeit mutatta be. Az elemzésben legalább 12 éves, genetikailag vagy klinikailag diagnosztizált HoFH-ban szenvedő betegek adatai kerültek felhasználásra. Az alábbi terápiák vizsgálatai kerültek beválogatásra: evinakumab, lomitapid, ezetimib, evolokumab. A készítményeket statin háttérterápia mellett alkalmazták, azaz második vagy későbbi vonalas terápiák. A beválogatott vizsgálatok között jelentős heterogenitás volt jellemző a követési idő, a kezdeti LDL szint alsó határa, a korábbi lipidcsökkentő terápia (stabil vagy maximálisan tolerálható, összetétel), az LDL aferezis kritériumai, a NYHA szerinti beválogatás, illetve a szívkoszorúér-betegségben szenvedők aránya tekintetében. A lomitapiddal való összehasonlításhoz MAIC módszert alkalmaztak. A fő végpontok a következők voltak: az LDL szint százalékos csökkenése; azon betegek aránya, akiknél az LDL szint legalább 50%-kal csökkent; azon betegek aránya, akiknél súlyos nemkívánatos esemény fordult elő; a terápiát (bármilyen okból) megszakító betegek aránya.

Eredmények: A kezdeti demográfiai különbségek miatt a két vizsgálati populáció között korlátozott az átfedés, az eredmények fenntartásokkal kezelendők. Az evinakumab nagyobb mértékben csökkentette az LDL koleszterin szintjét, és nagyobb volt a legalább 50%-os LDL szint csökkenést elérők aránya, mint a lomitapidot szedő betegeknél, de a különbség nem volt

statisztikailag szignifikáns. A többi vizsgált végponton nem vonható konklúzió a heterogenitás miatt.

A minimálisan szükséges kezelési idő (MSZKI) az indirekt összevetés korlátai miatt nem számítható.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az elemzésben az előző fejezetben részletezett indirekt összevetés eredményei kerültek felhasználásra.

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 evinakumab + SoC terápia alapesetben a lomitapid + SoC terápiával kerül összevetésre. A SoC terápia atorvastatin, ezetimib, evolucumab és aferezis terápiákból áll. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 éves ciklusokban 58 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (42 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, ELIPSE-HoFH és ELIPSE-OLE vizsgálatok mintáját alapul véve, valamint egy indirekt összehasonlítást felhasználva készítették el.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a benyújtott indirekt összehasonlítás alapján az LDL-C csökkenés végponton statisztikailag szignifikáns különbség nem volt igazolható az evinakumab + SoC kezelés javára a lomitapid + SoC kezeléssel szemben. Emiatt a teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzés típusa (költség-hasznossági elemzés) nem tekinthető megfelelően megalapozottnak.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai egy indirekt összehasonlításból, a hasznossági adatok az előbbi elemzésből 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

Az ITC alapján a klinikai többletelőny megléte nem igazolható az evinakumab + SoC terápia javára a lomitapid + SoC komparátorral szemben, így a benyújtott költség-hasznossági elemzés eredménye nem segíti a döntéshozatalt.

A klinikai többletelőny meglétének nem igazolhatósága esetén a Módszertani Ajánlások 3.3.7.2 és 3.4.1 fejezeteiben szereplő alábbi szakaszok tekinthetők irányadónak a Főosztály szakvéleményének kialakításakor:

- „Amennyiben a vizsgált eljárás esetén az elemzés hatókörében (PICO-jában) a klinikai többletelőny megléte nem igazolható, úgy a TéF a klinikai háttérrel és az abszolút hatásosságot rövidítve mutatja be a szakvéleményében.”
- „Amennyiben a vizsgált eljárás esetén az elemzés hatókörében (PICO-jában) a klinikai többletelőny megléte nem igazolható, úgy a TéF az egészség-gazdaságtani elemzésben az egészségnyereségre vonatkozóan bemutatott feltételezéseket, bemeneti

adatokat és eredményeket a továbbiakban nem vizsgálja, illetve nem mutatja be a szakvéleményében.”

A fentiekre hivatkozással a Főosztály jelen fejezet további feltöltésétől eltekint.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítésére lenne szükség.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám előrejelzésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott becslést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám az Evkeeza terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 3, 5, 5 és 6 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Evkeeza készítmény listaáron számított kiszírelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, éves terápiás költsége a SoC költségei nélkül XXX Ft. A SoC terápia éves költsége XXX Ft. A Kérelmező a legtöbb terápia esetében élethosszig tartó alkalmazással kalkulált. A komparátor lomitapid gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Kérelmező a Lojuxta készítmény árát a francia, dán és norvég árak átlagából határozta meg, és azonos árat feltételezett a készítmény összes hatásereőségű kiszírelésére.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az Evkeeza terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A Kérelmező becslése alapján a lomitapid komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX millió Ft.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy az Evkeeza készítmény éves terápiás költsége nagymértékben függ az adagolástól. Mivel a Kérelmező havi adagolást használt, ezért a bruttó költségvetési hatás alulbecsült lehet. Ezen kívül a Lojuxta készítmény hazai ára nem publikus, így a Kérelmező által kalkulált nettó költségvetési hatás nagyfokú bizonytalansággal terhelt.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A relatív hatásossági adatok indirekt összehasonlításból származnak, a lomitapiddal szemben az LDL szint csökkenés végponton szignifikáns különbség nem tapasztalható, így a klinikai többletelőny megléte nem igazolható.

Az indirekt összehasonlító elemzésbe kevés, alacsony esetszámú vizsgálat került beválogatásra, jelentős heterogenitással.

A 12 éven aluli gyermekbetegek adatait az elemzés nem vizsgálta, így a klinikai többletelőny ebben a betegpopulációban nem megállapítható.

A komparátor-választás limitációja, hogy a lomitapid rendszerszinten nem támogatott. A hazai támogatási rend figyelembevételével komparátorként az alábbi kezelések jöhetnek szóba:

- LDL aferezis

- SoC önmagában, amennyiben az aferezist is magába foglalja
- evolokumab (A kérelmezett indikáció szövegezése nem tartalmaz megkötést arra vonatkozóan, hogy a kiegészítendő LDL-csökkentő terápia tartalmazzon-e PCSK9 gátlót. Az ELIPSE-HoF vizsgálat betegeinek 23%-a nem kapott PCSK9 gátlót.)

A lomitapid csak felnőttek kezelésére engedélyezett, gyermek betegek esetén emiatt sem megfelelő komparátor.

Bár az LDL koleszterinszint a kardiovaszkuláris megbetegedés helyettesítő markere, a készítmény klinikai kimenetelre gyakorolt hatását nem vizsgálták, így a hosszútávú kardiovaszkuláris morbiditásról és mortalitásról sem áll rendelkezésre információ.

A HDL koleszterin szintje 29,6%-kal csökkent az evinakumab csoportban az ELIPSE-HoF vizsgálatban.

Az ELIPSE-HoF vizsgálatban a betegek 25%-ának háttérterápiájának része volt a lomitapid.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező által benyújtott indirekt összehasonlító vizsgálat alapján az LDL-C csökkenés végponton statisztikailag szignifikáns különbség nem volt igazolható az evinakumab + SoC kezelés javára a lomitapid + SoC kezeléssel szemben. Emiatt a teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzés típusa (költséghasznossági elemzés) nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa egy jól számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereség, illetve a költségek számítását is érintő bizonytalansági tényező, ami a költséghatékonysági konklúzióra nézve jelentős hatású.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a lomitapid terápia nem tekinthető megfelelő komparátornak. A lomitapid rendszerszinten nem támogatott, jelenleg egyedi méltányosság keretében biztosított a betegek ellátása. Az egészség-gazdaságtani iányelv ajánlása szerint rendszer szintűen támogatott komparátor választása az ideális, valamint a kérelmezett indikáció sem feleltethető meg a Lojuxta alkalmazási előírásában szereplő indikációval. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a komparátorválasztás egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a lomitapid készítménynek nincs publikus ára, a Kérelmező a Lojuxta francia, dán és norvég árai átlaga alapján számolt. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a lomitapid ára egy számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modellezett populáció nem egyezik a kérelmezett indikáció populációjával. Az ELIPSE klinikai vizsgálatokban 12 évesnél idősebb betegek vehettek részt, a modellben ezek az adatok kerültek felhasználásra, valamint a komparátor lomitapid nem adható 18 éves kor alatti betegeknek. Az egészség-gazdaságtani elemzés populációja egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modellezett időtáv túlságosan hosszú. A Human Mortality Database 2020-as adatai alapján 42 évesen a várható élettartam 34,89 év Magyarországon, amely jóval alacsonyabb, mint a Kérelmező által használt 58 éves időtáv. Az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a lomitapid adagolása a modellben nem az alkalmazási előírásnak megfelelően került beállításra. Az alkalmazási előírás szerint az ajánlott kezdő adag naponta egyszer 5 mg. Az LDL-C-válasznak megfelelően, elfogadható biztonságosság és tolerálhatóság alapján 2 hét után a dózis 10 mg-ra, majd legalább 4 hetes időközönként 20 mg-ra, 40 mg-ra, illetve a 60 mg-os legnagyobb ajánlott dózissra növelhető. Mivel a Lojuxta készítmény 5, 10, 20, 40 és 60 mg-os hatáserősségű kiszerelésekkel rendelkezik, így feltehetően a betegek a szükséges dózisnak megfelelő hatáserősségű kiszerelést fogják alkalmazni. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a lomitapid adagolása egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az evinakumab adagolása a modellben havonta történik, míg az alkalmazási előírásban „havonta egyszer (4 hetente)” szerepel. Konzervatívabb megközelítés a havi adagolás 4 hetesre történő módosítása, mely jelentősen növeli a terápia éves terápiás költségét. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az evinakumab adagolása egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modell az aferezis kezelés elhagyásával számol mindkét karon azonos mértékben. A hivatkozott forrás alapján az aferezis kezelést abbahagyók száma 3 fő a 18-ból, így a modellben szereplő 15,79%-os arány nem megfelelő, valamint arról nincsen adat, hogy a lomitapid kezelést kapók esetén mekkora ez az arány. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az aferezis kezelés abbahagyásának valószínűsége egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modell nem számol a lomitapid kezelés miatt kialakuló gastrointestinalis mellékhatások hasznosságra és költségekre gyakorolt hatásával. Irodalmi forrás alapján 29 betegből 27 tapasztalt lomitapid kezelés következtében gastrointestinalis panaszokat. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a GI mellékhatások gyakorisága egy jól számszerűsíthető, az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A **NICE** (2024.09.11) felnőttek és legalább 12 éves serdülők esetében javasolja a készítmény alkalmazását. Az iroda hangsúlyozza ugyanakkor, hogy a lomitapiddal a közvetett összehasonlítás eredményei bizonytalanok, továbbá arra sincs hosszú távú bizonyíték, hogy az evinacumab csökkenti-e a szív- és érrendszeri halálozás vagy az olyan események, mint például a szívroham kockázatát.

Az **IQWiG** (2024.04.08) a legalább 12 éves serdülők és felnőttek esetén a megfelelő komparátor terápiának az evolokumabot és az aferezist tekintette. A hozzáadott érték megállapításához az ELIPSE-HoF vizsgálat nem bizonyult megfelelőnek, mivel a megállapított megfelelő komparátor alacsony arányban jelent meg a vizsgálat komparátor karán. Mindezek alapján a kezelés hozzáadott értéke nem bizonyított. A 5-11 éves korosztályban a megfelelő komparátor terápia az iroda véleménye alapján szintén az evolokumab (10 éves kortól) és az aferezis. Mivel a R1500-CL-17100 vizsgálat egykarú, így ez sem alkalmas a hozzáadott érték megállapítására.

A **HAS** (2024.05.06) az 5-11 éves korosztályban javasolta a készítmény alkalmazását, a klinikai előnyét fontosnak (*important*) a hozzáadott értékét mérsékeltnak (*III, modéré*) véleményezte a

standard lipidcsökkentő terápiához képest. Az iroda hangsúlyozta ugyanakkor, hogy a klinikai vizsgálat egykarú, így összehasonlító adatok nem állnak rendelkezésre, továbbá nem elhanyagolható az evinakumab biztonságossági profiljával kapcsolatos bizonytalanság az új hatásmechanizmus és az 5–11 éves gyermekpopulációban szerzett korlátozott tapasztalatok miatt, illetve az életminőségre vonatkozó adatok hiánya. A legalább 12 éves korosztályban szintén javasolta a készítmény alkalmazását, a klinikai előnyét fontosnak (*important*) a hozzáadott értékét mérsékeltnak (*III, modéré*) véleményezte.

A CDA-AMC (2024.01.31) az alábbi feltételekkel javasolta a készítmény támogatását:

- 24 hét után terápiás válaszhoz kötött a kezelés folytatása
- további megújítás évente
- árcsökkentés (98%)

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **az evinakumab** terápia nyújtotta klinikai többletelőny **megléte nem igazolható** a lomitapid **komparátorhoz** viszonyítva a klinikailag relevánsnak tekinthető LDL szint csökkenés **végponton**. Ezt alacsony evidencia szintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az LDL-C csökkenés végponton statisztikailag szignifikáns különbség nem igazolható az evinakumab + SoC kezelés javára a lomitapid + SoC kezeléssel szemben. Emiatt a teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzés típusa (költséghasznossági elemzés) nem tekinthető megalapozottnak.

Az Evkeeza társadalombiztosítási támogatásba vétele a Kérelmező becslése alapján megtakarítást eredményez a finanszírozó részére, azonban a komparátor Lojuxta hazai ára nem ismert, így a Lojuxta nemzetközi árait alapozott nettó költségvetési hatás számítás megbízhatósága erősen megkérdőjelezhető.

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

- a komparátorválasztás limitációja
- indirekt összehasonlító vizsgálat korlátozott felhasználhatósága
- a komparátor lomitapid hazai ára nem ismert, így az erre alapozott számítások nagyfokú bizonytalanságot hordoznak.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges, mely figyelembe veszi a TéF által azonosított limitációkat.