

Nyilvános összefoglaló

1. A Kérelem tárgya és benyújtója

A kérelem a **Hympavzi 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 1x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet 4. számú melléklete szerinti **különkeretes** támogatását kéri a következő, **új felvételre javasolt** indikációban:

„marstacimab (anti-TFPI készítmény nem inhibitoros, súlyos, hemofília A vagy hemofília B profilaktikus kezelésére)”

A készítmény hatóanyaga, az **B02BX11** ATC-kódú **marstacimab**, mely jelenleg nem támogatott, új hatóanyag.

A **Hympavzi 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 1x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő, kérelem szempontjából releváns terápiás javallata a következő:

„A Hympavzi a vérzéses epizódok rutinszerű profilaxisára javallott olyan 12 éves vagy idősebb, legalább 35 kg testtömegű betegeknél, akiknek:

- súlyos haemophilia A-juk (veleszületett VIII-as-faktor-hiányuk, FVIII < 1%) van VIII-asfaktor-inhibitorok nélkül, vagy*
- súlyos haemophilia B-jük (veleszületett IX-es-faktor-hiányuk, FIX < 1%) van IX-es-faktorinhibitorok nélkül.”*

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	vérzéses epizódok rutinszerű profilaxisa olyan 12 éves vagy idősebb, legalább 35 kg testtömegű betegeknél, akiknek: - súlyos haemophilia A-juk (veleszületett VIII-as-faktorhiányuk, FVIII < 1%) van VIII-as faktorinhibitorok nélkül, vagy - súlyos haemophilia B-jük (veleszületett IX-es-faktorhiányuk, FIX < 1%) van IX-es-faktorinhibitorok nélkül.	marstacimab 1x 300 mg telítő dózis majd heti egyszer 150 mg SC injekcióban	Rutin profilaxis faktorkészítmé nnyel egészség-gazdaságtani elemzés: EHL faktorkészítmé nyek <u>Kiegészítő eset:</u> emicizumab hemofília A-ban (emicizumab 3 mg/kg SC heti egyszer 4 hétig, majd 1.5 mg/kg heti egyszer SC)	kezelést igénylő ABR, kezelt spontán ABR, kezelt ízületi ABR, összes ABR (kezelt + kezeletlen), kezelt célizületi ABR, életminőség, biztonságosság Kiegészítő eset: összes vérzés ABR, vérzésmentes betegek aránya, kezelt vérzés ABR, kezelt vérzésmentes betegek aránya, kezelt AJBR



	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált BASIS vizsgálat	A vizsgálatban 12 éves vagy idősebb, de 75 évnél fiatalabb olyan férfi vehetett részt, akiknél súlyos haemophilia A-t (faktor VIII < 1%) vagy közepes, illetve súlyos (faktor IX ≤ 2%) haemophilia B-t diagnosztizáltak és testsúlyuk meghaladta a 35 kg-t. A vizsgálatban inhibitoros és nem inhibitoros haemophiliás betegek egyaránt részt vettek, a publikált eredmények a nem inhibitoros kohorszra vonatkoznak.	A vizsgálat aktív kezelési szakában (ATP) hetente 1x 150 mg marstacimabot kaptak 12 hónapon át.	A betegek a vizsgálat aktív kezelési szakának előtt rutin profilaktikus (RP) vagy igény szerinti (OD) faktorpótló kezelésben részesültek a 6 hónapos megfigyelési szak (OP) alatt.	Elsődleges: ABR Másodlagos: egyes vérzési típusokhoz tartozó ABR, életminőség, biztonságosság, labor paraméterek, immunogenitás.

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	vérzéses epizódok rutinszerű profilaxisa olyan 12 éves vagy idősebb, legalább 35 kg testtömegű betegeknél, akiknek: - súlyos haemophilia A-juk (veleszületett VIII-as-faktorhiányuk, FVIII < 1%) van VIII-as faktoringhibitorok nélkül, vagy - súlyos haemophilia B-jük (veleszületett IX-es-faktorhiányuk, FIX < 1%) van IX-es-faktoringhibitorok nélkül.	marstacimab 1x 300 mg telítő dózis majd heti egyszer 150 mg SC injekcióban	Rutin profilaxis faktorkészítménnyel egészség-gazdaságtani elemzés: EHL faktorkészítmények <u>Kiegészítő eset:</u> emicizumab hemofília A-ban (emicizumab 3 mg/kg SC heti egyszer 4 hétig, majd 1.5 mg/kg heti egyszer SC)	kezelést igénylő ABR, kezelt spontán ABR, kezelt ízületi ABR, összes ABR (kezelt + kezeletlen), kezelt célizületi ABR, életminőség, biztonságosság Kiegészítő eset: összes vérzés ABR, vérzésmentes betegek aránya, kezelt vérzés ABR, kezelt vérzésmentes betegek aránya, kezelt AJBR

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 megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatíva a faktorpótlás és a nem-faktorpótló készítmények, mint a TFPI gátló marstacimab, concizumab, befocizumab, az antithrombin hatású fitusiran, az aktivált protein-C-t gátló serpin PC, illetve a haemophilia A betegek részére a VIII-as faktort utánzó emicizumab.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A faktorpótló készítmények és az emicizumab különkeretes támogatásban érhetők el a 32/2004. (IV. 26.) ESZCSM rendelet 4. számú mellékelete szerint.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező egészséggazdaságtani elemzésében a faktorpótló kezelés a komparátor terápia.

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

Emellett a Kérelmező kiegészítő elemzéséhez szűkített populációban (nem-inhibitoros haemophilia A) az emicizumabot választotta komparátor terápiának, mely a szakmai irányelveknek megfelelő. A kiegészítő komparátor-választás limitációja, hogy jelenleg rendszerszinten az emicizumab csak inhibitoros haemophilia A betegek körében támogatott. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a NEAK közzétett listája alapján az emicizumab indikáció-bővítése jelenleg folyamatban van.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A Kérelmező a relatív hatásosságot a faktorpótló kezeléssel szemben a BASIS pivotalis vizsgálat alapján mutatta be.

A BASIS vizsgálat egy Fázis III, egykarú, nyílt, keresztezett elrendezésű, multicentrumos befejezett vizsgálat, melyet 128 résztvevővel kezdték el. A vizsgálatban 12 éves vagy idősebb, de 75 évnél fiatalabb olyan férfi vehetett részt, akiknél súlyos haemophilia A-t (faktor VIII < 1%) vagy közepes, illetve súlyos (faktor IX ≤ 2%) haemophilia B-t diagnosztizáltak és testsúlyuk meghaladta a 35 kg-t. A vizsgálatban inhibitoros és nem inhibitoros haemophiliás betegek egyaránt részt vettek, a publikált eredmények a nem inhibitoros kohorszra vonatkoznak.

A vizsgálat első 6 hónapos megfigyelési szakát 12 hónap aktív kezelés követte, melynek során telítő dózist követően a betegek hetente 1x 150 mg marstacimabot kaptak előretöltött injekció formájában. A betegek átlagéletkora 30,0 év volt 13 és 66 év között, akik 78,9%-ánál haemophilia A-t és 21,1%-uknál haemophilia B-t diagnosztizáltak. Ez utóbbi arány kiegyensúlyozott volt a megelőző kezelés szerinti két vizsgálati kar között.

Az elsődleges végpont az éves vérzési arány (annual bleeding rate – ABR) volt, melyet a kezelt vérzések számával osztott kezelési napok száma/365 eredményeként kaptak. A fő másodlagos végpontként az egyes vérzési típusokhoz (ízületi vérzés, spontán vérzés, célzott izületi vérzés, összes vérzés (kezelt és nem kezelt)) tartozó ABR-t és az életminőséget (Haem-A-QoL, Haemo-QoL) határozták meg.

Az elsődleges végponton, a 12 hónapos kezelési szak alatt az átlagos ABR 3,20 (95%CI: 2,10 – 4,88), a medián ABR pedig 2,02 (interquartile range – IQR: 0,00 – 4,25) volt marstacimab

mellett, míg a 6 hónapos megfigyelési szak alatt az átlagos ABR 39,86 (95%CI: 33,05 – 48,07), a medián ABR pedig 35,73 (IQR: 22,48 – 55,75) volt az igény szerint faktorpótoltak (OD) körében (becsült ABR arány 0,080; 95% CI: 0,057 – 0,113; $p < 0,0001$). A marstacimab így szuperiornak bizonyult 92,0% csökkenés mellett. Az elsődleges végponton, a 12 hónapos kezelési szak alatt az átlagos ABR 5,09 (95%CI: 3,40 – 6,78), a medián ABR pedig 2,02 (interquartile range – IQR: 0,00 – 6,09) volt marstacimab mellett, míg a 6 hónapos megfigyelési szak alatt az átlagos ABR 7,90 (95%CI: 5,14 – 10,66), a medián ABR pedig 2,59 (IQR: 0,00 – 10,09) volt a rutin-szerűen faktorpótoltak (RP) körében (becsült ABR arány -2,81; 95% CI: -5,42 – -0,20; $p = 0,349$). A marstacimab így non-inferioritást követően szuperiornak is bizonyult 35,5% csökkenés mellett.

Az alcsoportelemzések közül a haemophilia B betegek és a közel-keleti etnikum mutatott kiugró értéket a marstacimab javára az elsődleges végponton, mindkét esetben ≤ 10 esetszámmal. A másodlagos végpontokon a marstacimab valamennyi esetben szuperiornak bizonyult az igény szerinti faktorpótlás (OD) csoportban ($p < 0,0001$) és non-inferiornak a rutin-szerű profilaxis (RP) csoportban. A vizsgálat során a résztvevők $< 20\%$ -ánál alakult ki antitest a marstacimabbal szemben és valamennyi esetben ki is tisztultak a vizsgálat végére, a hatásosságra, biztonságosságra és farmakokinetikára nem voltak hatással. Összesen 74 betegnél jelentkezett nem kívánatos esemény, legtöbb esetben enyhe vagy közepes mértékben. A leggyakoribb nem kívánatos esemény a COVID-19-hez volt köthető, emellett viszketés, felső légúti fertőzés, ízületek mozgástartományának beszűkülése és zúzódása fordult elő. Az aktív kezelési szak alatt súlyos nem kívánatos esemény összesen 7 betegnél alakult ki, mely 1 esetben volt a vizsgálati kezeléshez köthető perifériás oedema (grade 1). Az életminőség tekintetében összességében nem mértek szignifikáns különbséget a megfigyelési szak és az aktív kezelési szak első 6 hónapja alatt az igény szerint faktorpótolt (OD) csoportban, a rutinszerű faktorpótlást kapó betegek (RP) csoportjában pedig non-inferioritást állapítottak meg.

Az alkalmazási előírás szerint a pivotális III. fázisú vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében 87 beteg kapott marstacimabot a B7841005 vizsgálatban megállapított dózisokban (azaz heti egyszer 150 mg vagy 300 mg szubkután) legfeljebb még további 16 hónapig (átlagosan 7 hónapig), amelyben kimutatták, hogy a marstacimab fenntartja a hosszú távú (> 12 hónapos) hatásosságát.

A Kérelmező kiegészítő elemzésként egy a marstacimab hatásosságát és biztonságosságát értékelő BASIS vizsgálatból és az emicizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelő HAVEN-3 vizsgálatból származó egyedi betegadatokat alapján általuk készített indirekt összehasonlítást mutatott be a nem-inhibitoros haemophilia A beteg szűkített populációját érintőleg. Az indirekt összehasonlítás eredményeképp a marstacimab hatásosságát az emicizumabéhoz hasonlónak írták le.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a BASIS pivotális vizsgálat adatai kerültek felhasználásra.

5. Egység-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egység-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a marstacimab terápia Hemofília A indikációban a FVIII EHL terápiával, illetve kiegészítő CMA elemzés keretében az emicizumab terápiával kerül összevetésre. Hemofília B indikációban pedig a FIX EHL kezeléssel kerül összevetésre a

kérelmezett terápia. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés havi ciklusokban 67 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (32,5 éves) is figyelembe véve élethosszig tartó időtávot meghaladóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, BASIS vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a nem inhibitoros, illetve inhibitoros betegek alcsoportjára külön-külön.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a BASIS klinikai vizsgálatból, 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 marstacimab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a faktorkészítményekkel szemben az alapesetben bemutatott 67 éves időtávon. Ennek megfelelően a marstacimab terápia alapesetben számított „blended”, azaz a Hemofília A és B alcsoportok előfordulási arányaival súlyozott ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

A marstacimab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a marstacimab terápiára alkalmazott addicionális hasznosság; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a gyógyszer akvizíciós költségek. Alapesetben a hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke Hemofília A populációban XXX%, Hemofília B populációban pedig XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a marstacimab terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 3, 5, 6 és 6 főre tehető Hemofília A populációban, míg Hemofília B populációban rendre 1 fő kezelése várható.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező a jelenlegi piacot hasonlította össze a marstacimab befogadása utáni piaccal. A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a publikus gyógyszertörzs, illetve a Kérelmező saját becslései. A gyógyszerköltségeket bruttó nagykereskedelmi áron mutatták be. A marstacimab dózisemelésére alkalmazott betegarány forrása a BASIS klinikai vizsgálat. A kasszahatás számszerűsítése során folyamatos betegbevonással számoltak.

6.3. Költségvetési hatás

Hemofília A populációban a Kérelmező által várt, bruttó nagykereskedelmi áron számított, a marstacimab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A faktorkészítmény költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft.

Hemofília B populációban a Kérelmező által várt, bruttó nagykereskedelmi áron számított, a marstacimab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A faktorkészítmény költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatása XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A kérelem potenciálisan döntéshozatali nehézséget okozó, egyetlen lényeges orvosszakmai limitációja a klinikai evidenciák részleges (nem-inhibitoros kohorsz) rendelkezésre állása és a klinikai gyakorlatból származó adatok hiánya.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az alapeseti elemzésben alkalmazott időtáv meghaladja az élethosszig tartó időtávot is. A marstacimab terápia hosszú távú hatásosságára vonatkozóan jelenleg nem állnak rendelkezésre megfelelő evidenciák. Tekintettel arra, hogy a hosszú távú kimenetek extrapolációja bizonytalanságot hordoz, időtáv-érzékenységi elemzést végeztünk. Az azonosított limitáció jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása nem jelentős.

Az elsődleges végpont tekintetében superioritás igazolódott a kezelt vérzések éves rátájában (ABR), ez szűk, végpont-specifikus többletelőnyt tükröz, és nem tekinthető globális egészségnyereségnek. Ennek megfelelően a költséghasznossági elemzés eredményei fokozott bizonytalanság mellett értelmezendők, és a költségminimalizációs megközelítés módszertanilag releváns alternatívát jelenthet. A TÉF számításai alapján Hemofília A populációban a marstacimab termelői árának XXX%-os csökkentése lehet szükséges a FVIII EHL komparátorral szembeni költségminimalizáció teljesüléséhez, míg Hemofília B alcsoportban a FIX EHL terápiával összehasonlítva mintegy XXX%-os árcsökkentést számszerűsítettünk.

Továbbá az alapeseti beállítás az összes vérzésre vonatkozó ABR-t alkalmazza, ugyanakkor a BASIS vizsgálat elsődleges végpontja a kezelt vérzések éves rátája volt, amely esetében superioritás igazolódott. Ennek megfelelően érzékenység vizsgálatot végeztünk a kezelt vérzések ABR alkalmazásával is, amely alapján a költséghatékonyság számszerűleg romlik, de a konklúziót lényegesen nem befolyásolja.

Az alapeseti modell nem számol az életkor előrehaladtával járó hasznosságcsökkenéssel, ugyanakkor a betegek életminősége a kezelés időtartama alatt csökkenhet. Ennek figyelembevételével a költséghatékonysági eredmények számszerűen kedvezőtlenebbé válnak, de az elemzés fő következtetése érdemben nem módosul.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a marstacimab és az emicizumab terápiákhoz addicionális hasznosságot számoltak, amely a CUA-ban a többlet-egészségnyereség fő forrása volt. Ugyanakkor a BASIS vizsgálatban nem mutatkozott szignifikáns QoL előny, ezért a TÉF elemzése során a költséghatékonyság alakulását az addicionális hasznosság nélkül is értékelte. Az azonosított limitáció egy jól számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása nem jelentős.

8. Konklúzió

A BASIS vizsgálat nem-inhibitoros kohorsz eredményein alapuló többletelőny mértékének TÉF által javasolt besorolása szerint a marstacimab profilaktikus terápia nyújtotta a klinikai



többszörös *meleg* igazolható, mértéke nem meghatározható a faktorpótló profilaktikus terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető éves vérzési arány (ABR) végponton. Ezt közepes evidencia szintű, közepes torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyíték támasztja alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a marstacimab alkalmazásával többszörös költség és többszörös egészségnyereség számszerűsített a faktorkészítmény komparátorokkal szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többszörösről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a faktorkészítményekkel szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között Hemofília A populációban legalább XXX%-os, míg Hemofília B populációban XXX%-os árcsökkenés lehet szükséges a marstacimab költséghatékonyának igazolásához. A kiegészítő CMA elemzés alapján teljesül a költségminimalizáció az emicizumab komparátorral szemben.

A marstacimab társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatásiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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