

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Livtency 200 mg filmtabletta/56x készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes támogatását kéri a következő új létesítésre javasolt indikációs ponton:

„A LIVTENCITY olyan citomegalovírus (CMV)-fertőzés és/vagy -betegség kezelésére javallott, amely egy vagy több korábbi terápiára – beleértve a ganciklovir-, valganciklovir-, cidofovir- vagy foszkarnet-terápiát – refrakternek bizonyult (rezisztenciával vagy anélkül), olyan felnőtteknél, akik hemopoetikusőssejt-transzplantációban (HSCT) vagy szolid szerv-transzplantációban (SOT) részesültek.”

A készítmény hatóanyaga, a J05AX10 ATC-kódú maribavir, mely jelenleg nem támogatott.

A Livtency 200 mg filmtabletta/56X alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A LIVTENCITY olyan citomegalovírus (CMV)-fertőzés és/vagy -betegség kezelésére javallott, amely egy vagy több korábbi terápiára – beleértve a ganciklovir-, valganciklovir-, cidofovir- vagy foszkarnet-terápiát – refrakternek bizonyult (rezisztenciával vagy anélkül), olyan felnőtteknél, akik hemopoetikus őssejt transzplantációban (HSCT) vagy szolid szerv transzplantációban (SOT) részesültek.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Transzplantáción átesett, >12 éves, előzetes CMV kezelésre refrakter vagy rezisztens betegek (alloSCT és SOT)	2x400 mg maribavir	ganciklovir, valganciklovir, foszkarnet, cidofovir, ill. >1 hatóanyag	Túlélés, szervi kilökődés, tüneti javulás/tünetmentesség, viraemia clearance
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Transzplantáción átesett, >12 éves, dokumentáltan CMVi/d-, előzetes CMV kezelésre refrakter (rezisztenciával vagy anélkül) betegek Alcsoportok: alloSCT/SOT, és viraemia szintje alapján	2x400 mg maribavir	vizsgáló által választott CMV terápia [ganciklovir/valganciklovir (48,2%), foszkarnet (40,5%, vagy cidofovir (5,2%); ill. a > 1 hatóanyag (6,0%)]	1.vp: a 8. héten elért megerősített viraemia-clearance 2. vp: a 8. héten elért, és a 16. hétig fennmaradó viraemia-clearance és CMV fertőzés tüneti kontrollja
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő			ganciklovir, valganciklovir, foszkarnet, cidofovir	viraemia-clearance, tünetmentesség/tüneti javulás, túlélés

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

Rövidítés: CMV: cytomegalovirus, alloSCT: allogén őssejt-transzplantáció, SOT: szolid szerv transzplantáció

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban, allogén-őssejt- (aSCT) vagy szolid szerv transzplantált (SOT) betegek refrakter/rezisztens CMV fertőzésének vagy betegségének hatásos kezelésére vonatkozóan kevés bizonyíték áll rendelkezésre, szakértői tapasztalatok alapján készített és publikált algoritmusok alapján végzik a kezelést. Az ajánlásokban szereplő hatóanyagok, a ganciklovir, valganciklovir, foszkarnet és cidofovir indikációiban nem szerepel a R/R CMV fertőzés vagy betegség kezelése; a cidofovir pedig már nem rendelkezik EMA engedéllyel. A foszkarnet HSCT-ben engedélyezett, SOT-ban nem. Az alkalmazott terápiás alternatívák szolid szerv transzplantáció után ganciklovir/valganciklovir alkalmazása. Ganciklovir refrakteritás/rezisztencia esetén foszkarnet; ganciklovir és foszkarnet kettős rezisztencia esetén a cidofovir alkalmazása javasolt. A minden antivirális szerre refrakter/rezisztens CMV infekció/betegség kezelésére nincs engedélyezett terápiás alternatíva. AlloSCT utáni R/R CMV fertőzésben/betegségben foszkarnet, és ganciklovir ill. ezek kombinációinak adását, vagy cidofovir kezelést javasolnak. Ha a 2. és 3. vonalban alkalmazott antivirális szerek refrakteritás/rezisztencia alakul ki, off-label leflunomid ill. artesunat adható. Az antivirális kezelés mellett válogatott esetekben immunglobulint is adnak.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a valganciklovir és ganciklovir támogatott, a foszkarnet nem.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a pivotális klinikai vizsgálat komparátoraival (ganciklovir/valganciklovir, foszkarnet, cidofovir monoterápia, vagy ezek előre meghatározott kettős kombinációja) számolt. Az IAT terápiát a betegek az alábbi megoszlásban kapták: GCV/VGCV 56 beteg (48,3%), foszkarnet 47 beteg (40,5%), cidofovir 6 beteg (5,2%), GCV+foszkarnt vagy VGCV+foszkarnt kombináció 7 beteg (6,0%). A kérelemben hivatkozott - nem mellékelte - szakértői vélemény szerint a releváns indikációban a betegek 5%-a ganciklovirt, 25%-a valganciklovirt, 65%-a foszkarnetet és 5%-a cidofovirt kap. A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével részben megfelelő, mivel a foszkarnet nem támogatott, a cidofovir pedig nem engedélyezett.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A maribavir hatásosságát és biztonságosságát a SOLSTICE (TAK-620-303) vizsgálatban igazolták. A fázis 3, randomizált, nyílt, aktív kontrollos vizsgálatban allogén összejt- vagy szolid szervtranszplantáción átesett, >12 éves, igazoltan CMV infekcióban vagy betegségben szenvedő, előzetes CMV kezelésre refrakter (rezisztenciával vagy anélkül) betegek vettek részt. A 352 bevont beteg közül 235 maribavir kezelést (2x400 mg/nap) 117 pedig a vizsgáló által választott terápiát (investigator assigned therapy, IAT) kapott, ami ganciklovir, valganciklovir, foszkarnet, cidofovir monoterápia, vagy ezek előre meghatározott kettős kombinációja lehetett. A vizsgálat 8 hetes kezelési és 12 hetes utánkövetési periódusból állt.

Az elsődleges végpont a 8. hét végére elért igazolt cytomegalovírus clearance volt, amit a maribavir karon a betegek 55,7%-a, a kontroll IAT karon a betegek 23,9%-a ért el; a korrigált különbség 32,8% (95% CI 22,8, 42,74; $p < 0,001$). A kulcsfontosságú másodlagos végpont a 8. hét végére elért és a 16. hétig fennmaradó CMV DNS-kontroll és tüneti kontroll együttes megléte volt; amit a maribavir kezelt betegek 18,7%-a, az IAT kezelt betegek 10,3%-a ért el; a korrigált különbség 9,5% (95% CI 2,02, 16,88; $P = 0,01$). TEAE hasonló arányban fordult elő a két karon (97,4% vs 91,4%); kevesebb veseműködési zavar volt a maribavir, mint a foszkarnet karon, és kevesebb neutropenia, mint a ganciklovir/valganciklovir karon.

A TAK-620-202 és TAK-620-203 fázis 2-es dóziskereső és aktív kontrollos vizsgálatok alátámasztották a hatásosságot.

4.2. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló fázis 3-as, nyílt klinikai vizsgálatban a hagyományos kezelésekre refrakter/rezisztens esetekben a kezelés 8. hetére elért igazolt vírus clearance- és a 8. hétre elért és 16. hétig megtartott vírus clearance és tüneti kontroll validált köztes végpontokban a maribavir többletelőnye igazolódott a hagyományos kezelésekkal szemben.

A TéF számításai szerint a 8 héten belül kialakuló vírus-clearance-hez szükséges betegszám 3,14 személy a komparátor terápiához képest. Ez az éves maximálisan tervezett 26 beteget figyelembe véve évente 8-9 válasz elérésével járhat a komparátor terápiához képest. (részletesen lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**).

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzéshez felhasznált klinikai bizonyítékok a pivotális SOLSTICE vizsgálatból származnak.

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 maribavir terápia a vizsgálo orvos által kijelölt kezelésekkel (IAT) kerül összevetésre, olyan citomegalovírus (CMV)-fertőzés és/vagy - betegség kezelésében, amely egy vagy több korábbi terápiára – beleértve a ganciklovir-, valganciklovir-, cidofovir- vagy foszkarnet-terápiát – refrakternek bizonyult (rezisztenciával vagy anélkül), olyan felnőtteknél, akik hemopoetikusőssejt-transzplantációban (HSCT) vagy szolid szerv-transzplantációban (SOT) részesültek. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés az első három évben 4 hetes, majd ezt követően éves ciklusokban 47 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, TAK-620-303 /SOLSTICE vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatai a maribavir terápiát és az IAT-t összevető 303-as klinikai (SOLSTICE) vizsgálat egyéni betegszintű (IPD) elemzéséből, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból (vignette study), 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 maribavir terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,22 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az IAT komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 47 éves időtávon. Ennek megfelelően a maribavir terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP háromszorosában meghatározott küszöbértéke.

A maribavir terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a modell első szakaszában a klinikailag nem jelentős CMV állapotban, a modell második szakaszában, ahol már nem követték a CMV státuszt az ALIVE állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Livtency gyógyszer akvizíciós költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére epidemiológiai adatokkal támogatott adatbázis-elemzést alkalmaz, figyelembe véve szakértői konzultációt is, melyek alapján a teljes kezelt betegszám a maribavir terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 20, 22, 24 és 26 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Livtensity listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, terápiás költsége az első ciklusban XXX Ft, mely a 303-as (SOLSTICE) vizsgálatban felvett kezelési időtartam alapján 8 hétre vonatkoztatva XXX Ft.

A ganciklovir és valganciklovir terápiás költségeinek meghatározásához a PUPHA törzsben szereplő listaárakat használták fel. A valganciklovir esetében átlagos árral számoltak. **A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a modellben szereplő költség inputok a valganciklovir-re vonatkozóan nem visszakövethetőek a PUPHA alapján, mert közbeszerzési eljárás alapján.

A foszkarnet kezelés Magyarországon nem támogatott, a cidofovir készítmény pedig nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel. A cidofovir terápia esetében az import beszerzési ár alapján kalkulálták a terápiás költségeket, míg a foszkarnet kezelés költségét szekunder adatforrásból (Chen et al.) származtatták.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy az IAT terápiák megoszlási arányait szakértői vélemény alapján határozták meg, melyet nem csatoltak a beadványhoz, így nem validálható.

2. táblázat: A maribavir és a komparátor gyógyszerkészítmények költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagyker/fogyasztói ár	Ft/mg	Ciklus költség
Livtensity 200 mg 56x	XXX Ft	XXX Ft	XXX	XXX Ft
IAT				
Cymevene 500 mg 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX	XXX Ft
Valganciclovir ¹ 450 mg 60x	-	XXX Ft	XXX	XXX Ft
Foscavir ² 6g/250 ml	-	XXX Ft	XXX	XXX Ft
Cidofovir ³ 375 mg/5 ml	-	XXX Ft	XXX	XXX Ft
Súlyozott ciklusköltség (hazai szakértői vélemény):				XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

¹ átlagos ár VALCYTE 450 mg filmtabletta és VALGANCICLOVIR ONKOGEN 450 mg filmtabletta

²Becslés Chen et al.-szerint

³Import beszerzői ár

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a maribavir terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX; XXX; XXX; XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az IAT komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX; XXX; XXX; XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A vizsgálat nyílt elrendezése torzítási kockázatot hordoz, különösen a tünetek változása, mellékhatások, ill. PRO értékelésénél. A vizsgáló döntése az IAT terápia módosításáról és rescue maribavir kezelésről, valamint a ganciklovir/valganciklovir ismételt alkalmazása további torzítási kockázat. A HRQoL eredményeket nem publikálták. A rövid követési idő nem elegendő a rekurrens fertőzések előfordulásának megállapításához.

A maribavir rezisztencia kialakulásának aránya, időbeli megjelenése nem ismert. A vizsgálat folyamán többször is módosították a protokollt; több jelentős protokoll deviáció történt, és adatkezelési hiányosságok is befolyásolhatták a vizsgálat eredményét.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy az IAT-t képző komparátor terápia egyes költségtételeit nagyfokú bizonytalanság terheli. A foszkarnet kezelés Magyarországon nem támogatott, így a kezelés költségét szekunder adatforrásból származtatták. A cidofovir készítmény nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, így az import beszerzési ár alapján kalkulálták a terápiás költségeket. Az azonosított limitáció jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatását érzékenységvizsgálat keretében vizsgáltuk (lásd 21. táblázat).

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy nem egyértelmű, hogy az IAT komparátor kosár megoszlása és a kapcsolódó kezelési időtartamok mennyire tükrözik a hazai klinikai gyakorlatot. A felhasznált szakértői véleményt nem csatolták a beadványhoz. Az azonosított limitáció részben számszerűsíthető (lásd 22. táblázat).

A 303-as klinikai vizsgálatban a kezelés 8 hétig, az utánkövetés 12 hétig tartott, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 47 év. A maribavir hosszútávú hatásosságára nem állnak rendelkezésre klinikai evidenciák. Az újramegoldás során alkalmazott terápia hatásossága nem ismert. Továbbá a kezelés hatásossága nem tekinthető állandónak a kezdeti 78 hét során. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan. Az alkalmazott időtávra vonatkozóan érzékenységvizsgálatot készítettünk (lásd 6. táblázat).

Továbbá a modellben a 303-as klinikai vizsgálatban résztvevők legalább 10%-át érintő, kezelést igénylő mellékhatások, illetve a szakértők által klinikailag jelentősnek ítélt nem várt események szerepeltek, ami alul becsülheti a ritka nemkívánatos események hatását. A limitáció nem számszerűsíthető, hatása valószínűleg nem jelentős.

A modellben különböző halálozási arányokat alkalmaztak az egyes egészségi állapotokra az első szakaszban és a 78. hét után. Ez a megközelítés implicit módon összekapcsolta a kezelés hatását a halálozással, ami túlélési előnyt eredményezhet a maribavir karon. A vizsgálat azonban nem tárt fel klinikailag jelentős mortalitásbeli különbséget a kezelési karok között.

A Kérelmező azt feltételezte, hogy a kezdetben maribavir kezelésben részesülő betegeknél az újramezelés IAT kezelést von maga után. A kanadai klinikusok véleménye alapján az a legvalószínűbb forgatókönyv, hogy a CMV kiújulása esetén ugyanazzal a kezdeti kezeléssel történik az újramezelés. Az azonosított limitáció hatása szcenárióelemzés keretében vizsgálható (lásd 23. táblázat).

8. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE 2023-01-18-i állásfoglalása támogatja a maribavir fenti indikációban való alkalmazását, „commercial agreement” megkötésének feltételével.

A kanadai CADTH 2023-01-15.-én közzétett állásfoglalása árcsökkentési feltétellel támogató.

Az IQWiG 2023-02-23.-án a gyógyszer orphan státuszának megfelelően csak a betegszámot és az árat véleményezte.

A francia HAS 2023-03-10.-i véleménye szerint a készítmény klinikai értéke jelentős, a klinikai többletelőny kis mértékű (ASMR IV., mineur).

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a maribavir bizonytalan mértékű klinikai többletelőnyt nyújt az „investigator assigned therapy” (ganciklovir, valganciklovir, foszkarnet, cidofovir) komparátorhoz viszonyítva, a relevánsnak tekinthető 8. hétre elért igazolt vírus clearance végponton a hagyományos CMV vírus terápiákra refrakter (rezisztenciával vagy anélkül) esetekben. Ezt közepes evidencia szintű, magas torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza. A megjelölt „R/R CMV infekció/betegség” indikációban jelentős a kielégítetlen terápiás szükséglet (highly unmet medical need), nincs engedélyezett kezelési alternatíva.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Livtensity alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az IAT komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján az IAT komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A Livtensity 200 mg 56x készítmény társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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