

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Cablivi 10 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz, 1x készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„A Cablivi olyan felnőttek és 12 éves vagy idősebb, legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők kezelésére javallott, akik plazmacserével és immunszuppresszióval összefüggésben szerzett thromboticus thrombocytopeniás purpura („acquired thrombotic thrombocytopenic purpura”; aTTP)- epizódot tapasztalnak.”

A készítmény hatóanyaga, a B01AX07 ATC-kódú kaplacizumab hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

A Cablivi 10 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz, 1x készítmény magyar alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat megegyezik a kérelmezett indikációval.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a Cablivi készítmény magyar nyelvű alkalmazási előírása fordítási hibát tartalmaz, ami érinti a 4.1. pontot (Javallatot), és ezáltal a Kérelmező által létesítésre javasolt indikációs pont szövegezését is.

Az EMA által engedélyezett indikáció a következő: „Cablivi is indicated for the treatment of adults and adolescents of 12 years of age and older weighing at least 40 kg experiencing an episode of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP), in conjunction with plasma exchange and immunosuppression.”

A TéF megjegyzi, hogy a fent részletezett hibáról tájékoztatta az NNGYK Törzskönyvezési Főosztályát, és a magyar nyelvű alkalmazási engedély korrekciója folyamatban van.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	olyan felnőttek és 12 éves vagy idősebb, legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők, akik szerzett thromboticus thrombocytopeniás purpura („acquired thrombotic thrombocytopenic purpura”; aTTP)-epizódot tapasztalnak	Kaplacizumab add on terápia (+SoC) Első dózis: 10 mg kaplacizumab, intravénás injekcióban, plazmacsere-kezelés előtt. További dózisok: A napi plazmacsere-kezelés időtartamára napi 10 mg, subcutan alkalmazott kaplacizumab a plazmacsere-kezelések befejezését követően, majd a napi plazmacsere-kezelések leállítása után 30 napon át napi 10 mg kaplacizumab subcutan injekció formájában.	Standard of care: plazmacsere + immunszuppresszió (glükokortikoiddal vagy rituximabbal)	thrombocytaszám normalizálódásáig eltelt idő, exacerbáció, vérzéses események
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	olyan 18 éves vagy idősebb betegek, akik szerzett thromboticus thrombocytopeniás purpura („acquired thrombotic thrombocytopenic purpura”; aTTP)-epizódot tapasztalnak	Kaplacizumab add on terápia (+SoC) Első dózis: 10 mg kaplacizumab, intravénás injekcióban, plazmacsere-kezelés előtt. További dózisok: A napi plazmacsere-kezelés időtartamára napi 10 mg, subcutan alkalmazott kaplacizumab a plazmacsere-kezelések befejezését követően, majd a napi plazmacsere-kezelések leállítása után 30 napon át napi 10 mg kaplacizumab subcutan injekció formájában.	standard terápia (plazmacsere + immunszuppresszív kezelés)	thrombocytaszám normalizálódásáig eltelt idő, exacerbáció, vérzéses események

Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	szerezett thromboticus thrombocytopeniás purpura („acquired thrombotic thrombocytopenic purpura”; aTTP)-epizódot tapasztaló betegek (kiindulási életkor 46,1 év)	Kaplacizumab add-on terápia (+SoC) Első dózis: 10 mg kaplacizumab, intravénás injekcióban, plazmacsere-kezelés előtt. További dózisok: A napi plazmacsere-kezelés időtartamára napi 10 mg, subcutan alkalmazott kaplacizumab a plazmacsere-kezelések befejezését követően, majd a napi plazmacsere-kezelések leállítása után 30 napon át napi 10 mg kaplacizumab subcutan injekció formájában.	standard terápia (plazmacsere + immunszuppresszív kezelés)	rövidebb veszélyeztetett időtartamból adódó kevesebb komplikáció
---	--	--	--	--

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 szerzett thromboticus thrombocytopeniás purpura (aTTP) indikációban elérhető terápiás alternatívák közé tartozik a terápiás plazmacsere (TPE), glükokortikoidok, rituximab, kaplacizumab. Ezen terápiás opciók a hatásmechanizmusuk, hatásosságuk, biztonságosságuk és a költségek tekintetében különböznek egymástól. Az UpToDate szakértői portál a betegek rizikó szerinti besorolását javasolja a klinikai és laboratóriumi leletek alapján. A közepes vagy magas PLASMIC score pontszámmal rendelkező betegek kezelését általában plazmacserével és glükokortikoiddal kezdik. Ha az ADAMTS13 aktivitása <10 százalék, akkor hozzáadott terápiaként rituximab és esetleg kaplacizumab jön szóba. A hazai szakmai irányelv alapján a fent említett terápiák mellett még – meghatározott esetekben - szóba jöhet a thrombocytafunkció-gátló szerek alkalmazása és a splenectomia.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg plazmacsere és immunszuppresszió glükokortikoiddal terápia érhető el. A szakmai irányelvekben nevesített rituximab engedélyezett indikációi közt nem szerepel az aTTP, azonban a hazai gyógyszerügyi hatóság publikus weboldalán elérhető indikáción túli gyógyszerrendelési ajánlás alapján alkalmazható.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező (költséghasznossági elemzésében a standard of care (SoC) kezelés a komparátor terápia, amely magába foglalja a plazmacsere eljárást immunszuppresszióval kiegészítve.

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 klinikai vizsgálatban a thrombocytaszám normalizálódásáig eltelt idő végpontban többletelőny igazolódott a placebo komparátorral szemben, ennek klinikai jelentősége nehezen megítélhető.

A kaplacizumab hatásosságát és biztonságosságát a kérelmezett indikációban a multicentrikus, fázis 3, kettősvak, placebo-kontrollos, randomizált HERCULES (NCT02553317) klinikai vizsgálatban értékelték. A vizsgálatba olyan felnőtt betegeket vontak be, akiknél igazolták a napi gyakoriságú terápiás plazmacserét igénylő aTTP-t, és a beteg a randomizálás előtt egyszer részesült ilyen kezelésben.

Elsődleges végpontban a thrombocytaszám normalizálódásához szükséges idő (TTPN) mediánja 2,69 nap (95%, CI 1,89-2,83) vs. 2,88 nap (95%, CI 2,68-3,56; $P=0,01$) a kaplacizumab vs. placebo csoportban. Bármely időpontban a kaplacizumab kezelésben részesülő betegek körében 1,55-ször nagyobb valószínűséggel fordult elő a thrombocytaszám normalizálódása, mint a placebóval kezelt betegek esetén (1,55; 95%; CI 1,09 - 2,19; $P=0,01$).

A kompozit másodlagos végpontban a TTP-vel összefüggő haláleset vagy a TTP kiújulása vagy súlyos thromboemboliás esemény a kaplacizumab csoportban a betegek 12%-át érintette ($n=9$), a placebo csoportban 49%-ot ($n=36$).

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a 4.1. pontban összefoglalt HERCULES vizsgálat adatait használta fel a Kérelmező.

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 kaplacizumabbal kiegészített standard terápia alapesetben standard terápiával, kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés negyedéves ciklusokban 60 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (46,1 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, HERCULES vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a kaplacizumab + SoC-t, a placebo + SoC-vel összevető HERCULES vizsgálatból, a hasznossági adatok 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 kaplacizumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (2,51 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az SoC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 60 éves időtávon. Ennek megfelelően a kaplacizumab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP 3,72x meghatározott küszöbértéke (25 395 667 Ft/QALY).

A kaplacizumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a szövődmény mentes remisszió állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Cablivi gyógyszer akvizíciós költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a kaplacizumab terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 25, 25, 25 és 25 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Cablivi listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, majd azt követően a gyógyszerkészítmény adagolásával együtt járva XXX Ft-ra csökken. A HERCULES vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő (33 nap) alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben Cablivi esetén alcsoporthoz függően XXX Ft. A komparátor SoC esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség. A SoC gyógyszeres kezelés költsége évente 1 364 829 Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a Cablivi terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Figyelembe véve, hogy a terápia add-on kezelésnek minősül, ez megegyezik a nettó támogatási áramlással.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A hosszú távú, valamint az ismételt kaplacizumab-kezelés hatásossági és biztonságossági adatai is korlátozottak állnak rendelkezésre.

Az egészség-gazdaságtani elemzésben is felhasználásra került HERCULES vizsgálatban életminőségre vonatkozó adatokat nem értékelték.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy nem modellezi a Kérelmező, hogy hosszútávon milyen gyakoriságokkal fordul elő újabb aTTP-epizód, illetve, hogy ennek a lefolyását hogyan befolyásolja a kérelmezett terápia. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a későbbi aTTP-epizódok hiánya egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az időtáv megválasztása a még elképzelhető legmegengedőbb feltételezésekkel élve is túl hosszú. A TéF az alapértelmezett 60 év helyett maximum 30 éves időtávon tartja elfogadhatónak a modellezést. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező nem bizonyítja, hogy a statisztikailag legjobban illeszkedő görbét illesztette a KM-görbékre. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a görbe illesztés egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE és a skót SMC állásfoglalásaik alapján a kaplacizumab kezelést ajánlják az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációban.

9. Konklúzió

A kérelmezett készítmény add on terápiaként többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a kaplacizumab terápia nyújtotta a klinikai többletelőny megléte igazolható, mértéke nem meghatározható a placebo terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető thrombocytaszám normalizálódásához szükséges idő végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

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

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

- az aTTP-epizódok ismételt előfordulásának hiánya a modellben
- a görbeillesztés nincs indokolva
- az időtáv túl hosszú



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

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a hatásosságra és/ biztonságosságra vonatkozó új adatok megjelenésekor.