

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Idelvion 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **közbeszerzés útján beszerzett, különkeretes** támogatását kéri a közbeszerzési támogatási sorok kiegészítésével a következő indikációban: B típusú haemophilia.

A készítmény a B02BD04 ATC-kódú albutrepenonakog-alfa hatóanyagot tartalmazza, amely jelenleg nem támogatott.

Az **Idelvion 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Vérzés megelőzésére és kezelésére, haemophilia B-ben (öröklött IX-es faktorhiányban) szenvedő betegeknél.

Az IDELVION minden korcsoportnál alkalmazható.”

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Haemophilia B-ben szenvedő betegek előzetesen kezelésben részesült minden korcsoport	albutrepenonakog-alfa	eftrenonakog-alfa	éves vérzési ráta (ABR); kezeléshez szükséges infúziók száma, a vérzéses események súlyosságának megoszlása

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Vérzés megelőzésére és kezelésére, haemophilia B-ben (öröklött IX-es faktorhiányban) szenvedő betegeknél alkalmazható rekombináns készítmények:

- alfa-nonakog (normál féléletidejű rFIX)
- béta-nonakog-pegol (N9-GP)
- eftrenonakog-alfa (rFIX-Fc)
- albutrepenonakog-alfa (rIX-FP)

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Magyarországon forgalomban lévő faktorpótló készítmények:

- humán IX-es alvadási faktor (FIX)
 - Berinin P
 - Humafactor-9
 - Mononine
 - OCTANINE
- rekombináns IX-es alvadási faktor (rFIX)
 - BeneFIX (alfa-nonakog)
 - Alprolix (eftrenonakog-alfa)

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező elemzésében az eftrenonakog-alfa hatóanyag-tartalmú kezelést jelölte meg komparátorként. A Kérelmező komparátorválasztása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, jelenleg a haemophilia nem gyógyítható betegség, ugyanakkor a betegség okozta vérzéses események kezelésére és megelőzésére alkalmas a szubsztitúciós kezelés.

Felnőttek és serdülők

A biztonságosságot és hatásosságot egy fázis II/III nyílt elrendezésű, nem kontrollált vizsgálatban értékelték, amelyben összesen 63, 12–61 éves, korábban kezelt (PTP) férfi beteg kapott rFIX-FP-t profilaxisként (Group 1) és a vérzéses esemény szükség szerinti kezelésére (Group 2). A profilaxist 26 héten keresztül heti rendszerességgel, majd 7-10- és 14 napos intervallummal (75 NE/ttkg dózis) alkalmazták. Az éves vérzési arány mediánja (ABR) a 7 napos profilaxis esetén 0,0 (tartomány 0-6), és a 14 napos profilaxisé 1,08 (tartomány 0-9,1) volt.

Gyermekek (<12 év; PTP)

A fázis III vizsgálatban 27, 1-11 éves kor közötti (medián életkor: 6,0 év; 12 beteg <6 év), korábban kezelt fiú beteg kapta a készítményt heti profilaxisként, átlagosan 13,1 hónapig (9, 18 hónap). Az átlagos féléletidő 91,4 óra, a medián spontán vérzések éves aránya 0,00 (Q1 0,00; Q3 0,91), a medián völgykoncentráció 13,4 NE/dl FIX aktivitás volt. 106 vérzéses esemény többségét (94; 88,7%) 1 injekcióval, 103; 97,2%-át 1-2 injekcióval kezelték. A vérzéscsillapítás hatásosságát a vérzés megszűnésekor az összes kezelt vérzéses epizód 96%-ában kiválóan vagy jónak értékelték.

Hosszútávú eredmények

A hosszú távú biztonságosságot és hatásosságot $59 \geq 12$ éves, előzetesen kezelt beteg esetében vizsgálták. A profilaktikusan kezelt betegek, folyamatosan vagy újonnan indítva, hetente egyszer kaptak 35-50 NE/ttkg adagot. A betegek egy része meghosszabbított kezelési intervallumra váltott (10, 14 vagy 21 naposra), 75 NE/ttkg (10 vagy 14 naponta) vagy 100 NE/ttkg (21 naponta) ajánlott adaggal. A vizsgálat végén 14 beteg (24%) volt a 7 napos profilaxis intervallumban, míg 11 (19%), 25 (42%) és 9 (15%) beteg maradt 10, 14 és 21 napos meghosszabbított profilaxis intervallumban. A vizsgálat során 2 beteg (18%) a fokozott vérzési szövődmények miatt a 21 napos intervallumról gyakoribb kezelésre váltott. A 7, 14 és 21 napos profilaxis esetén az ABR mediánja az összes vérzési epizódot tekintve 1,3 (tartomány 0-8), 0,9 (tartomány 0-13) és 0,3 (tartomány 0-5) volt. A vizsgálatban 24 tizenkét évesnél fiatalabb PTP beteg kapott profilaxist és/vagy igény szerint vérzéses epizódok kezelésére. A profilaktikusan kezelt betegek folyamatosan, hetente egyszer kaptak 35-50 NE/ttkg adagot. A betegek egy része meghosszabbított kezelési intervallumra váltott (10 vagy 14 naposra), 75 NE/ttkg ajánlott adaggal. A vizsgálat végén 17 PTP beteg (71%) volt a 7 napos profilaxis intervallumban, míg 3 (12%) és 4 (17%) PTP beteg maradt 10 és 14 napos meghosszabbított profilaxis intervallumban. A vizsgálat során 4 PPT beteg (50%) a fokozott vérzési szövődmények miatt a 14 napos intervallumról gyakoribb kezelésre váltott. A 7 és 14 napos profilaxis esetén az ABR mediánja az összes vérzési epizódot tekintve 2,0 (tartomány 0-14), és 5,6 (tartomány 0-8) volt.

Perioperatív kezelés

A perioperatív elrendezés biztonságosságát és hatásosságát két pivotális, 3. fázisú és egy hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatban értékelték. A protokollonkénti hatásossági elemzés 30 műtétet tartalmaz, 21 5-és 58 éve közötti beteggel, akik nagy vagy kis műtéten, fogászati vagy egyéb műtéti invazív eljárásokon estek át. Az egyéni adagolást a beteg kezelésre adott klinikai válasza és farmakokinetikája alapján határozták meg. A műtétek 96,7%-ánál ($n=29$) egyszeri perioperatív bolus adagot alkalmaztak, ami 14-163 NE/ttkg volt. A vérzéscsillapítás hatásosságát kiválónak vagy jónak értékelték az összes vizsgált eljárásban. A 14 napos posztoperatív időszak alatt a betegek 0 és 11 közötti infúziót kaptak, a teljes dózis 0-444 NE/ttkg között volt.

4.2. Relatív hatásosság

A relatív hatásosság értékeléséhez nem áll rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálat a kérelmezett készítmény és a komparátor kezelés között.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A World Federation of Hemophilia szervezet legfrissebb ajánlásában a haemophilia B betegség szubsztitúciós kezelésére a III. generációs rekombináns IX. faktorpótló készítmények (a készítmény végső formája mentes az állati és humán eredetű sejtektől és vírusoktól) alkalmazását javasolja a plazmaeredetű készítményekkel szemben. A hosszú féléletidejű rekombináns készítmények között nem említ preferált kezelést.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemben bemutatott elemzés az Idelvion készítmény és a már támogatott, azonos hatóanyagú Alprolix terápia kúraköltségeit hasonlítja.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben felhasznált adatok (adagolás, átlagos éves vérzési arány és a vérzés kezeléséhez szükséges injekciók átlagos száma) a készítmények alkalmazási előírásaiból, illetve publikus forrásokból származnak, valamint a komparátor készítmények esetén a Publikus Gyógyszer törzsben szereplő adatok felhasználásával készült. További költséginputok publikus forrásból származnak.

A Kérelmező 14 és 21 naponkénti adagolás mellett számszerűsítette a 0-6 éves, a 6-12 éves, a 12-18 éves és a felnőtt betegcsoportban az Idelvion profilaxis, valamint az akut vérzés ellátását on-demand (szükség szerinti) terápia költségeit az Alprolix terápiával szemben.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés profilaxis esetén 14 napos dozírozás mellett a 12-18 éves és felnőtt betegcsoportokban megtakarítást, míg a 0-6 éves és a 6-12 éves csoportokban többletköltséget számszerűsít az Alprolix terápiával szemben. 21 napos dozírozás mellett a megtakarítás a 12-18 éves és a felnőtt csoportokban XXX Ft és XXX Ft, míg fiatalabb korcsoportokban a többletköltség megegyezik a 14 napos dozírozás esetén becsült többletköltséggel. On-demand terápia esetén az Idelvion költségei minden korcsoportban meghaladják az Alprolix kezelési költségeit.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a várható betegszámot a prevalens betegpopuláció alapján becsülte, a befogadást követő évekre 1-3-5 új beteget, összesen 1-4-9 kezelt beteget valószínűsített.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a vizsgált készítmények terápiás költségét a Kérelmező a költséghatékonysági elemzésből származtatta, mely utóbbit nem mellékelte a kérelemhez. A benyújtott anyagok alapján 14 napos dozírozás mellett az Idelvion éves költsége profilaxis esetén a 0-6 éves korcsoportban XXX Ft, a 6-12 éves korcsoportban XXX Ft, a 12-18 éves korcsoportban XXX Ft és a felnőtt betegcsoportban XXX Ft. 21 napos dozírozás mellett az éves becsült költség a 0-6 éves és 6-12 éves korcsoportokban megegyezik, míg a 12-18 éves és felnőtt csoportokban rendre XXX Ft és XXX Ft.

A komparátor Alprolix éves terápiás költségei a Kérelmező számítása alapján a 0-6 éves korcsoportban XXX Ft, a 6-12 éves korcsoportban XXX Ft, a 12-18 éves korcsoportban XXX Ft és a felnőtt betegcsoportban XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező számítása alapján az Idelvion bruttó költségvetési hatása a támogató döntést követő három évben minden korcsoportot figyelembe véve 14 napos dozírozás esetén közel XXX Ft körül alakul és 21 napos dozírozás esetén XXX Ft körül. A támogató döntés a Kérelmező számítása alapján 14 napos dozírozás mellett várhatóan XXX Ft megtakarítást, míg 21 napos dozírozás esetén XXX Ft megtakarítást eredményez.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A készítmény minden korcsoportban alkalmazható, ugyanakkor a korábban nem kezelt betegek (previously untreated patient, PUP) esetében a biztonságosságát és hatásosságát még nem igazolták.

Nem áll rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálat a jelenleg támogatott, egyéb hosszú féléletidejű készítményekkel szemben.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Kérelmező nem nyújtotta be az egészség-gazdaságtani mellékletben hivatkozott, részletes költséghatékonysági számításokat tartalmazó modellt. A benyújtott Excel-file a kasszahatás elemzés részleteit tartalmazza, valamint a költséghatékonysági elemzés végeredményeit. A részletes költséghatékonysági háttérszámítások, továbbá az azokhoz felhasznált inputadatok forrásai a modell hiányában nem ellenőrizhetők. A költségvetési hatás becsléséhez a Kérelmező a készítmények terápiás költségét a költséghatékonysági elemzés végeredményeiből származtatta. Mindezek következtében a készítmény költséghatékonysága és a megtakarítás tényleges mértéke a Kérelmező elemzése alapján nem megítélhető. Az elemzés eredményeiből levonható konklúziót további bizonytalanságok terhelik. Az indikációs területen sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, melynek eredményeképp a PUPHA-ban szereplő publikus listaártól alacsonyabb árszint állt elő. Ennek következtében a gyakorlatban a fiatalabb korcsoportokban a tényleges többletkiadás mértéke magasabb, míg az idősebb korcsoportokban realizálható megtakarítás mértéke alacsonyabb lehet a Kérelmező által becsülttől.

8. Nemzetközi kitekintés

A német hatóság támogatja a készítményt, mint ritka betegség kezelésére szolgáló készítményt. A francia HAS pozitív javaslatot fogalmazott meg a készítménnyel kapcsolatban, amelynek alkalmazása klinikai többletelőnnyel nem jár (ASMR V). Az áttekintett többi irodánál értékelést nem végeztek a készítménnyel.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok eredményei alapján az albutrepenonakog-alfa alkalmazása hatásos és biztonságos a haemophilia B-ben szenvedő betegek vérzéses

eseményeinek megelőzésében és kezelésében. A kérelemben megjelölt indikációban van elérhető támogatott készítmény.

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeinek és az abból levont konklúzió megbízhatósága a háttérszámítások ismeretének hiányában nem megítélhető. A Téf kiegészítő számításai alapján az Idelvion terápia a legtöbb vizsgált esetben nem tekinthető költséghatékonyak.