

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Ngenla 24 és 60 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött támogatását** kéri, a következő **meglévő indikációs ponton**:

EÜ100 35.

- *Auxológiai, biokémiai és radiológiai vizsgálattal igazolt, és kétféle GH provokációs teszttel (a csúcskoncentráció 10 ng/ml, azaz 30 mE/l alatt van) megerősített gyermekkori GH-hiány kezelése a gyermek végső magasságának eléréséig (csontkor), vagy a kezelésre adott nem megfelelő válaszig (egy év alatt kevesebb mint 2 cm növekedés)*
- *Kromoszóma-vizsgálattal vagy molekuláris genetikai vizsgálattal (FISH) igazolt Turner-szindróma kezelése a gyermek végső magasságának eléréséig (csontkor), vagy a kezelésre adott nem megfelelő válaszig (egy év alatt kevesebb, mint 2 cm növekedés)*
- *Operált craniopharyngeomás gyermek kezelése a gyermek végső magasságának eléréséig (csontkor), vagy a kezelésre adott nem megfelelő válaszig (egy év alatt kevesebb, mint 2 cm növekedés)*
- *Pubertás kor előtt, optimalizált táplálkozási és anyagcsere státusz mellett fennálló krónikus veseelégtelenséggel összefüggő növekedési zavar kezelése a vese-transzplantáció elvégzéséig, vagy a gyermek végső magasságának eléréséig (csontkor), vagy a kezelésre adott nem megfelelő válaszig (egy év alatt kevesebb, mint 2 cm növekedés)*
- *Felnőttkorban (>18 éves életkor) kórismézett, hypothalamus-hypophysis betegség, vagy annak kezelése következtében létrejövő súlyos GH hiányban szenvedő beteg részére, amennyiben provokációs tesztekkel (inzulin hypoglikémiás teszt, arginin teszt, arginin-GHRH teszt, glucagon teszt) 3 ng/ml (<3mcg/l) alatti szérum GH csúcskoncentráció igazolható (GH hiány mellett - prolactint leszámítva - még legalább egy hypophysis mellsőlebenszövet hormon-elégtelenség kimutatható, vagy gyermekkorban kezdődő GH-hiány újraértékelése esetén egy provokációs teszt, felnőttkori izolált GH-hiány esetén második stimulációs teszt elvégzése szükséges) és a GH-hiányhoz társuló egyéb hypophysis hormonhiány pótlása megkezdődött (a kortizol, illetve a nemi hormonok adagjának stabilizálása három, a tiroxin adagjának stabilizálása egy hónappal a GH kezelés megkezdése előtt szükséges).*

A készítmény hatóanyaga, a H01AC08 ATC-kódú **szomatrogon**, mely **jelenleg nem támogatott**.

Az Ngenla 24 és 60 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban alkalmazási előírásában szereplő terápia javallat a következő:

A Ngenla olyan 3 évesnél idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallt, akik a növekedési hormon elégtelen szekréciója miatti növekedési zavarban szenvednek.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
3-18 éves gyermekek és serdülők, akik a növekedési hormon elégtelen szekréciója miatt növekedési zavarban szenvednek	szomatropin 0,66 mg/ttkg; hetente 1x szubkután adagolva	szomatropin kumulatív 0,24 mg/ttkg/hét, naponta 1x szubkután adagolva	magasságnövekedés sebessége, adherencia

Forrás: Téf saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

Az Ngenla alkalmazási előírása szerinti indikációs kör szűkebb, mint az kérelmezett EÜ pont szerint kezelésben részesíthető populáció.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A növekedési hormon (GH, growth hormone) hiányból fakadó növekedési zavarban szenvedő betegek esetében az alábbi terápiás alternatívák érhetők el:

- naponta egyszeri szubkután injekció formájában adagolandó rekombináns humán növekedési hormon készítmények (rhGH; szomatropin),
- illetve EMA forgalomba hozatali engedéllyel bíró, heti egyszeri szubkután injekció formájában adagolható hosszúhatású GH analógok: a kérelmezett szomatropon (Ngenla) és a lonapegszomatropin (Skytrofa).

GH-rezisztencia esetén adható az inzulin-szerű növekedési faktor (IGF) analóg mecasermin (Increlex), illetve kizárólag felnőtt betegek számára a hosszúhatású, heti egyszeri szubkután adagolású szomapatitan (Sogroya).

Hazai irányelv nem érhető el, a Growth Hormone Research Society 2019-es ajánlása említi a hosszúhatású GH analógokat, kiemelve, hogy javíthatják az adherenciát, azonban a dózis optimalizálásához szükséges IGF-1 szint mérés időzítése kihívást jelenthet, illetve, hogy hosszútávú vizsgálatok szükségesek.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az EÜ100 35-ös ponton az alábbi, szomatropin hatóanyagú készítmények támogatottak:

- Genotropin 12 mg és 5,3 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz
- Humatrope 18 NE (6 mg) és 36 NE (12 mg) és 72 NE (24mg) injekció patronban
- Norditropin nordiflex 10 mg és 15 mg és 5 mg/1,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
- Norditropin simplex 15 mg/1,5 ml oldatos injekció

- NutropinAq 10 mg/2 ml (30 ne) oldatos injekció
- Omnitrope 10 és 5 mg/1,5 ml oldatos injekció (patronban)
- Saizen 5,83 mg/ml és 8 mg/ml oldatos injekció patronban

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a támogatott szomatropin készítményekből képzett komparátorkosár a komparátor terápia.

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. Hatásosság

Az Ngenla árva (orphan) gyógyszer.

A pivotális vizsgálat egy fázis III-as, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálat volt (CP-4-006), mely a heti egyszer 0,66 mg/ttkg dózisban adott szomatrogon non-inferioritását hivatott igazolni a napi egyszer 0,034 mg/ttkg dózisban adott szomatropinhoz (Genotropin) képest (heti kumulatív dózis 0,24 mg/ttkg).

A vizsgálatban összesen 224 fő, növekedési hormon deficienciában szenvedő, prepubertás korú gyermek vett részt (3-12 éves korig). A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a 12 hónapos kezelési időszakot követően mért éves magasságnövekedési sebesség (height growth velocity, HV) volt. Értékeltek egyéb, a növekedés ütemét jellemző végpontokat és biomarkereket (IGF-1 szint) is.

A heti egyszeri szomatrogon a növekedés sebessége alapján **noninferiorinak bizonyult a naponta egyszer alkalmazott szomatropinhoz képest** (szomatrogon: 10,1 cm/év vs. szomatropin: 9,78 cm/év; legkisebb négyzetes különbség (LSM): 0,33 [95%CI: -0,24; 0,89]; noninferioritási küszöb: -1,8 cm/év). A 6 hónapra vetített HV-ben, a magasság a korosztályos átlaghoz viszonyított standard deviációs pontszámainak (SDS) javulásában 6 hónap és 12 hónap kezelés után, illetve az IGF-1 szintekben 12 hónap után nem volt szignifikáns különbség a két kar között.

A fázis III-as vizsgálat nyílt, kiterjesztéses szakaszában a magasság progresszív növekedését figyelték meg a kiinduláshoz képest a 2. év elteltével.

A szomatrogon-kezelést követően gyakran jelentett mellékhatások az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (25,1%), a fejfájás (10,7%) és a láz (10,2%) voltak.

A hetente egyszer alkalmazott szomatrogon (0,66 mg/ttkg/hét) és a naponta alkalmazott szomatropin hatását a kezelési teher (life interference) szempontjából egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű, keresztezett vizsgálatban hasonlították össze 87 gyermek részvételével (C0311002). A szomatrogon a betegek és gondozóik kezelési terhének

szignifikáns csökkenését eredményezte, emellett a betegek nagyobb kényelemérzetét és nagyobb elégedettségét találták.

4.2. Relatív hatásosság

A relatív hatásosság jellemzésére a szomatropinnal szemben a 4.1. pontban bemutatott, pivotális fázis II-es és fázis III-as vizsgálatok mellett a beadványban bemutatásra került egy poszter is, ahol a szomatrogon klinikai vizsgálati program hosszútávú (4 éves) eredményeit hasonlították össze az USA-beli KIGS regiszterből származó, szomatropinnal kezelt betegek adataival.

A beadványban bemutatásra kerültek Gomez és mtsainak poszteren bemutatott eredményei is, mely a fázis III pivotális vizsgálatban résztvevő kezelőorvosok tapasztalatait összegzi a szomatrogon kezeléssel kapcsolatban.

A Kérelmező a beadványban ismertette a Pfizer Registry of Outcomes in Growth hormone RESearch (PROGRES) regisztert, mely a szomatrogon kezelés hosszútávú hatásosságát és biztonságosságát hivatott monitorozni.

A **minimálisan szükséges kezelési idő/betegszám kiszámítása** a pivotális vizsgálat non-inferioritás jellege miatt **klinikailag nem releváns**, a vizsgálat statisztikai ereje nem terjedt ki a szomatrogon és a szomatropin számszerű összehasonlítására, és így a superioritás tesztelésére sem.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a magasság-növekedését jellemző hatásossági adatok a pivotális, fázis III-as, a szomatrogonnak a szomatropinnal szembeni non-inferioritását igazoló klinikai vizsgálat eredményei mellett (CP-4-006) az első évet követően Ranke és mtsai 2010-es, a KIGS adatbázison végzett elemzéséből származnak.

A terápia-megszakítási rátát és az adherenciát jellemző adatok részletesen be nem mutatott real-world elemzésekből származnak.

A testmagassággal összefüggő életminőséget jellemző hasznossági mutatók a szomatropin NICE elemzéséből származnak (TA188).

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 heti adagolású növekedési hormon (szomatrogon) terápia a napi adagolású (szomatropin) készítményekkel kerül összevetésre, olyan 3 évesnél idősebb gyermekek és serdülők kezelésében, akik a növekedési hormon elégtelen szekréciója miatti növekedési zavarban szenvednek. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 éves ciklusokban 15 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve a csontok teljes éréséig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, a szomatrogon törzskönyvező vizsgálatának mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a heti és a napi GH-t összevető non-inferioritási vizsgálatból és szakirodalmi adatokból, a HtSDS-el és a beadás gyakoriságával összefüggő hasznossági adatok szekunder forrásokból származnak. A terápia megszakítási ráta amerikai adatbázis alapján került meghatározásra. A napi adagolású növekedési hormonok 1-3. évi adherenciája real-world adatokból származik, továbbá azt feltételezték, hogy az adherencia átlagos csökkenése a negyedik évet követően az előző 3 év csökkenésének átlaga. A gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a szomatrogon terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,24 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a napi adagolású GH komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 15 éves időtávon. Ennek megfelelően a szomatrogon terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a ritka betegségek esetén releváns, a vizsgált készítményre vonatkozó, az egy főre jutó GDP *háromszorosában* meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

A szomatrogon terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a heti adagolás esetén feltételezett jobb adherencia; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a szomatrogon gyógyszer akvizíciós költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy retrospektív finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, valamint figyelembe veszi a szakértői véleményeket is, mely alapján az újonnan kezelt betegek száma a szomatrogon terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 25, 35, 40 és 40 főre tehető. A Kérelmező véleménye alapján a kérelmezett terápia választékbővítő lehet, így a becslés magában foglalja az új betegeket és a terápiát váltó betegeket is. Feltételezésük szerint a második év végére összesen 100 beteg fog áttérni a szomatrogon terápiára.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A szomatropin hatóanyag tartalmú készítmények esetén a WHO DDD alapján történt a DOT számítás, a szomatrogon esetében a törzskönyvező vizsgálatban szereplő adagolás rend alapján határozták meg a DOT-ot.

2. táblázat: A szomatrogon gyógyszerkészítményeinek költségei

Készítmény neve	Becsült DOT	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Kiemelt támogatási összeg
Ngenla 24 mg 1,2 ml 1x	13,09	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Ngenla 60 mg 1,2 ml 1x	32,73	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

3. táblázat: A napi adagolású növekedési hormon komparátor kosár költségei

Készítmény neve	WHO DDD	DOT	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Kiemelt támogatási összeg
Genotropin 12 mg por és oldószer old. injekcióhoz*	2 NE	18	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Humatrope 36 NE (12 mg) injekció patronban	2 NE	18	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Norditropin Nordiflex 10 mg/1,5 ml oldatos injekció	2 NE	15	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Omnitrope 10 mg/1,5 ml oldatos injekció patronban	2 NE	15	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Saizen 8 mg/ml oldatos injekció patronban	2 NE	18	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

6.3. Költségvetési hatás

A kasszahatás elemzésben támogatott áron számoltak az EÜ ponton való támogatásnak megfelelően. A komparátor készítmények esetében alkalmazott piaci megoszlások a 2021.07.-2022.06. közötti időszak DOT forgalmi adatai alapján kerültek meghatározásra.

Új betegek esetén a Kérelmező által várt, listaáron számított, a szomatrogon terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3.,

4. évben. A napi GH komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft.

A terápiát váltó betegek esetén a szomatrogon terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A napi adagolású növekedési hormon terápia költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A klinikai többletelőnyt érintő limitációk:

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy a klinikai vizsgálatok a szomatrogonnak a szomatropinnal szembeni non-inferioritását voltak hivatottak igazolni, így eredményeikből klinikai többletelőny a növekedési sebesség végponton definíciószerűen nem igazolható.

Az elemzésben felhasznált real-world adatok forrásai nem kerültek részletesen bemutatásra (adherencia, kezelés-megszakítási ráta), és nem visszakövethetők a benyújtott dokumentáció alapján.

A benyújtott elemzésben a többlet-egészségnyereség forrása nem a ritkább adagolásból és így a kevesebb injekcióból eredeztethető életminőségbeli javulásból, hanem az adherencia és a következményes növekedési sebesség különbségéből származik, azonban utóbbi előnyök klinikai adatokkal nem megalapozottak. A pivotális vizsgálatok kontrollált jellegéből adódóan az adherencia mindkét kezelés esetén magas volt, azonban a valós életbeni adherencia különbségek ezekből az adatokból nem következnek, az adherencia előny forrása nem beazonosítható.

A hosszabb távú, real-world adatokkal való összehasonlítások eredményeit a szomatrogonnal kezelt betegek alacsony elemszáma jelentős bizonytalansággal terheli.

Az indikációs kört érintő limitációk:

Az Ngenla kezelés hosszútávú hatásosságáról és biztonságosságáról nem érhető el adatok, az erre tervezett további vizsgálatok folyamatban vannak, az EMA engedélyezést követő biztonságossági vizsgálat elvégzését javasolta.

Az Ngenla hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták 3 év alatti és egyéb (nem hipopituitaer) okból növekedési zavarban szenvedő (pl. veseelégtelen, Turner szindrómás) betegeknél.

A 12-18 éves gyermekek és serdülők esetében a klinikai hatásosság megítélése extrapoláción alapult.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a számszerűsített adherencia előnyt a rendelkezésre álló klinikai evidenciák (non-inferioritási vizsgálat) nem

támasztják alá. Az azonosított limitáció jól számszerűsíthető, az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása nem jelentős.

A modell nem teszi lehetővé az életkor szerint rétegzett adherencia bemutatását, konzervatív módon azt feltételezi, hogy a modellezett korosztályokban az adherencia megegyezik. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, az egészségnyereséget befolyásoló tényező, melynek hatása valószínűleg nem jelentős.

A hatásosságban mutatókozó ekvivalencia igazolására irányuló klinikai bizonyítékok alapján felmerül, hogy az egészség-gazdaságtani elemzés választott típusa nem megfelelő, alapesetben **költség-minimalizációs elemzés is indokolható lenne**.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a komparátor készítmények indikációs köre tágabb, mint az Ngenla esetében. A publikus forgalmi adatokból való piaci megoszlás, illetve a terápiát váltó betegek arányainak számítása során nem történt meg a szűkítés. Az azonosított limitációt a NEAK adatkérésünk alapján számszerűsítettük és táblázatos formában bemutattuk.

A Kérelmező nem vette figyelembe a nem várt eseményeket sem a költség oldalról sem az egészségnyereség számszerűsítése során. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, hatása valószínűleg nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE értékelése folyamatban van, publikációs dátum nem érhető el.

A HAS a terápia klinikai értékét jelentősnek ítélte meg (SMR: Important), azonban hozzáadott értéket nem állapított meg (ASMR: V). Az alábbi tényezőket vették figyelembe: a szomatropinnal szemben a magasság-növekedés sebességében igazolt noninferioritás, a szomatropinhoz képest kedvezőbb adagolás, azonban gyakoribb injekciós reakciók és immunogenitás, a magasabb IGF-1 szintek hatása a daganat-képződésre és a cukor-háztartásra hosszútávon nem ismert.

Az ír NCPE és a skót SMC gyorsított értékelés alapján befogadásra javasolta.

Az IQWiG a gyógyszer orphan státusza miatt a klinikai többletelőnyt igazoltnak találta, és csak a kezelésbe vonható betegek számának becslését végezte el. Ezt a G-BA döntése jóváhagyta, azonban a klinikai többletelőny mértékét nem megállapíthatónak véleményezte.

A CADTH befogadásra javasolta, azzal a feltétellel, hogy nem kerülhet többbe, mint a legkevésbé költséges támogatott szomatropin kezelés. Azonos növekedési sebességet feltételezve a szükséges árcsökkenés mértéke 50 000 \$/QALY küszöb mellett 11%.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a szomatrogon** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megegyezik a szomatropin komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető

testmagasság éves változása (növekedési sebesség, HV) végponton. Ezt közepes evidencia szintű, nyílt elrendezésű vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban az adherencia-problémákkal küzdő betegek esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest, a heti egyszeri adagolás a napi injekciókhoz képest kényelmi szempontból előnyösebb lehet.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a szomatrogon alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a napi adagolású GH komparátorokkal szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján a napi adagolású növekedési hormon komparátor kosárral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A Technológia-értékelő Főosztály a kérelmezői alapesetnél konzervatívabb, alternatív alapesetében a szomatrogon nem bizonyult költséghatékonynak a GH komparátorokkal szemben. A költséghatékonyság igazolásához a termelői ár XXX %-os csökkentése szükséges. Továbbá a TéF megvizsgálta a költségminimalizáció igazolásához szükséges árcsökkentést is. Az Ngenla társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése lehet szükséges.

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

- a valós életből származó hatásossági adatok a beadványban nem kerültek részletesen bemutatásra, azok forrásai nem minden esetben visszakövethetők;
- a szomatrogon kezelés hatásosságáról és biztonságosságáról nem állnak rendelkezésre hosszútávú adatok, azok gyűjtése a Pfizer PROGRES regiszterében elkezdődött;
- a szomatrogon indikációs köre szűkebb, mint a jelenleg támogatott szomatropin készítményeké, így a terápiát váltó betegek száma bizonytalansággal terhelt.