

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Ocrevus 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul. A készítmény fokozott felügyelet alatt áll és folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható.

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

A kérelemben megjelölt 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet 2. számú mellékletének EÜ100 34. pontja szerint „*Sclerosis multiplex esetén a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszeri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján*”.

A készítmény hatóanyaga, az **L04AA36** ATC-kódú **okrelizumab**, mely jelenleg nem támogatott.

Az **Ocrevus 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz 1x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Az Ocrevus a sclerosis multiplex relapszáló formáiban (RSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt, klinikailag vagy képalkotó vizsgálatokkal igazolt aktív betegség esetén.

Az Ocrevus a betegség fennállásának időtartama, a funkcióromlás mértéke, valamint a képalkotó vizsgálati lelet gyulladásos aktivitás jellemzői szerint korai primer progresszív sclerosis multiplexben (PPSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt.”

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

Az autoimmun betegségnek tartott Sclerosis Multiplex (SM) betegség lefolyást módosító terápiájára első vonalban immunmoduláns készítmények használatosak. Amennyiben ezek hatástalannak bizonyulnak, másodvonalban immunsejt-depletáló kezelések alkalmazhatók.

A kérelmezett indikációban jelenleg alkalmazott, alább felsorolt hatóanyagtartalmú gyógyszerkészítmények támogatottak kiemelt, indikációhoz kötött kategóriában:

interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, glatiramer acetate, dimetil-fumarát, teriflunomide, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, cladribine

A kérelmezett készítmény a kielégítetlen terápiás szükségletet célozza, hiánypótlónak azonban nem tekinthető.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező által az elemzésben a másodvonalas (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, cladribine) terápiákat nevezte meg. A Kérelmező komparátor-választása nem teljes körű, mivel elemzésében a cladribine-t nem vette számításba.

	Hatásmechanizmus	Immunsejt-csökkenés	Alkalmazása	Gyakori nem kívánatos hatás	Monitorizálandó paraméterek
Natalizumab	a lymphocyták vér-agy gáton történő átjutása gátolt	KIR	intravénásan 4 hetente	fertőzéshajlam, szédülés, hányinger, bőrproblémák	PML diagnosztika
Fingolimod	lymphocytaredistribúció folytán lymphocyta-deplécio a KIR-ben	KIR	szájon át naponta 1x	bradyarrhythmia, fertőzéshajlam, lymphocytopenia, máj-diszfunkció	EKG, vérnyomás, pulzus
Cladribine	apoptózis-indukcióval T- és B-sejt deplécio	általános	2 kezelés - szájon át 12 hónap elteltével 1x ismételve	lymphopenia, fertőzéshajlam, fejfájás	lymphocytaszám, HIV, TBC és hepatitis kizárása
Alemtuzumab	CD52 felszíni antigénhez kötődve T- és B-sejt deplécio	általános	2 kezelés - intravénásan 12 hónap elteltével 1x ismételve	infúzióhoz köthető reakció, fertőzéshajlam, pajzsmirigy problémák (40%), véralvadási zavarok	ITTP diagnosztika, vérékép, vese- és pajzsmirigyfunkció
Ocrelizumab	CD20 felszíni antigénhez kötődve B-sejt deplécio	általános	4 kezelés - intravénásan 6 havonta 3x ismételve	infúzióhoz köthető reakció, mellkasi fertőzések, herpesz	vérekép

Forrás: Saját szerkesztés az értékeléshez felhasznált szakirodalom alapján (hivatkozások)

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A terápia nem kuratív, célja a relapszusok gyakoriságának és súlyosságának csökkentése, a betegség progressziójának lassítása és az életminőség javítása, fenntartása.

Az OPERA I és az OPERA II randomizált, kontrollált, multicentrikus vizsgálatok voltak, melyekben az ocrelizumab hatásosságát és biztonságosságát nagy dózisú interferon béta-1a készítménnyel vetették össze relapszáló SM-ben. A vizsgálatok elsődleges végpontja az éves relapszus ráta volt a 96. héten, mely végponton igazolódott az ocrelizumab szuperioritása

interferonnal szemben. Az éves relapszus ráta 0,16 vs. 0,29 volt mindkét vizsgálatban az okrelizumab vs. interferon karokon. A különbség statisztikailag szignifikáns.

A kérelmező a Roche által készített, nem publikált, szisztematikus irodalmi áttekintést és hálózatos meta-analízist nyújtott be a relatív hatásosság megítélésére. A base-case random effect NMA módszer alapján az okrelizumab-kezelés előnyösebb a relapszusráta és a 12 hetes igazolt rokkantsági progresszió végpontokat tekintve, mint a placebo, az intramuscularis interferon béta-1a, a teriflunomid 7mg és 14 mg, a subcutan interferon béta-1b, a glatiramer acetát, a subcutan interferon béta-1a, a dimetil fumarát, a fingolimod és a daklizumab. Egyéb terápiákkal szembeni hatásosságra vonatkozóan nincs evidencia.

Emellett a relatív hatásosságról egy 2019-ben McCool et al. által publikált szisztematikus irodalmi áttekintés és hálózatos meta-analízis érhető el, mely a beadványban ugyan nem került bemutatásra, de a Kérelmező által készített meta-analízissel minden tekintetben átfedést mutat. Az elemzés eredményei arra utalnak, hogy az okrelizumab hatásossága összevethető vagy superior volt az elemzésbe bevont terápiákkal szemben.

4.2.Orvosszakmai evidenciák értékelése

A készítmény hatásosságát és biztonságosságát két, az OPERA I-II nemzetközi, randomizált (2:1), kettős-vak, placebo kontrollált, fázis III klinikai vizsgálatban értékelték.

A relatív hatásosság értékelésére rendelkezésre áll publikált network meta-analízis. Az elemzés főbb limitációi közé tartozik: a vizsgálatok heterogenitása (pl. eltérő definíciók alkalmazása, különböző követési idő, heterogén betegkarakterisztika), egyes bevont vizsgálatok torzítási kockázata, rövid időtávú vizsgálati eredmények.

4.3.Orvosszakmai limitációk, valamint az elemzés alapját képező hatásossági adatok, a kérelmezett indikáció és a hazai finanszírozási környezet koherenciájának bemutatása

A készítmény hatásosságát és biztonságosságát értékelő direkt összehasonlító vizsgálat csupán az immunmoduláns interferonhoz viszonyítottan áll rendelkezésre.

A betegség lefolyást módosító, másodvonalas, általános immunsejt-depletáló hatású készítmények (alemtuzumab, cladribine, ocrelizumab) közt különbség célzott irodalomkutatás ellenére sem fellelhető az RRSN-ben kifejtett terápiás hatás mértékében.

Az elérhető szakmai irányelvek az ocrelizumab tekintetében nem fogalmaznak meg egyértelmű ajánlást.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1.Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő betegek kezelésében alkalmazandó okrelizumab-terápia költség-hatékonyságát vizsgálta az alábbi terápiákkal szemben:

- Gilenya (Fingolimod)
- Tysabri (Natalizumab)
- Lemtrada (alemtuzumab)

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-hasznossági elemzés. A Kérelmező alapesetben élethosszig tartó időtávon végezte az elemzést. A modell ciklushossza 1 év. A modell fél-ciklus korrekciót alkalmaz. Az egy éven túli költségeket és hasznokat a Kérelmező 3,7%-os rátával diszkontálta. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült.

5.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A Kérelmező az okrelizumab karra vonatkozó hatásossági adatokat az OPERA I és II klinikai vizsgálatból származtatta. A DMT terápiák betegségprogresszióra és a relapszusok előfordulására gyakorolt hatását, valamint a vizsgált DMT terápiák megszakítását egy nem publikált hálózatos metaanalízis alapján számszerűsítette a vizsgált terápiák placebohoz viszonyított betegségprogresszióra vonatkozó kockázat rátái, valamint éves relapszuselőfordulásai szerint.

A Kérelmező a definiált EDSS-állapotokhoz tartozó hasznossági súlyokat az OPERA klinikai vizsgálatból származtatta. A nem elérhető adatok esetében Orme et al. (2007) vizsgálatát vette alapul.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során figyelembe vette a direkt gyógyszerköltségeket, a monitorozási, a mellékhatások, a relapszus kezelési költségeit valamint az egyéb ellátási költségeket. A gyógyszerköltségeket a PUPHA adatbázisból származnak, a kórházi kezelések költségét HBCS kódnak megfelelő súlyszámmal kalkulálta a modell. A járóbeteg ellátás során felmerülő költségeket az OENO kód német pont forinttal súlyozott összege alapján számolja a modell.

5.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A vizsgált élethosszig tartó időtávon az okrelizumab-terápia valamennyi vizsgált terápiához képest többletköltséggel jár. A kérelmezett terápia a natalizumab és fingolimod terápiákhoz viszonyítva többlet-egészségnyereséget eredményez, ugyanakkor alacsonyabb QALY értéket biztosít, mint az alemtuzumab-terápia. A Kérelmező által kalkulált ICER értékek a natalizumab és a fingolimod terápiák esetében a költséghatékonysági küszöbérték alatt helyezkednek el, míg az alemtuzumab-terápia domináns a kérelmezett készítménnyel szemben.

5.4.Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A Technológia-értékelő Főosztály kiemeli, hogy az okrelizumab-terápia és a megjelölt komparátorok tekintetében direkt összehasonlító eredmények nem állnak rendelkezésre. A Kérelmező a hatásossági adatokat egy nem publikált hálózati metaanalízis alapján határozta meg.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet arra, hogy a Kérelmező által bemutatott másodvonalas terápiákon kívül elérhető a kladribin is. A beadvány alapján a Technológia-értékelő Főosztály nem tudja értékelni a kérelmezett készítmény költséghatékonyságát a kladribin-terápiával szemben.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a bevonható betegek számát 195 – 481 – 791 főre becsülte a befogadást követő 3 évben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az okrelizumab termelői ára XXX Ft, bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A bruttó fogyasztói áron számolt éves terápiás költsége XXX Ft. A bruttó fogyasztói áron számolt finanszírozót terhelő költség a 100%-os kérelmezett támogatás esetén a 300 Ft-os dobozdíj figyelembevételével XXX Ft, így az éves finanszírozási költség XXX Ft egy beteg esetén.

6.3. Költségvetési hatás

A kérelmezett készítmény éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft között alakul a befogadást követő 3 évben.

A jelenlegi piaci helyzethez viszonyítva a kérelmezett terápia éves nettó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft többletköltséget eredményez a befogadást követő 3 évben.

7. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE, illetve a skót SMC szervezete a készítményt azon esetekben támogatja, amennyiben az alemtuzumab kontraindikált. Az NCPE testülete a készítményt nem fogadta be.

A kanadai CADTH hivatala a készítményt az ár legalább 50%-os csökkentése esetén támogatja.

A francia HAS testülete az okrelizumab terápiás hozzáadott értékét a relapszáló-remittáló SM fennállásának és a gyulladás súlyosságának szempontjából korai fázisában mérsékeltnak (ASMR III) értékelte, míg a betegség súlyos fázisában nem állapított meg hozzáadott értéket (ASMR V). A hatóság emellett kíváncsún tartaná az obszervációs adatgyűjtést a betegség súlyos fázisában a kezelt betegek jellemzőiről, a kezelések sorrendjéről, gyakorlatáról és időtartamáról, valamint és kiválasztásuk szempontjairól.

A német IQWiG szervezete szerint a készítmény hozzáadott értékéről betegek 40 éves kora alatt lehet beszélni.

8. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a jelenleg elérhető másodvonalas készítményekhez képest a technológia alkalmazásával a többlet-egészségnyereség mértéke egyértelműen nem határozható meg.

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

A vizsgált élethosszig tartó időtávon az okrelizumab-terápia valamennyi vizsgált terápiához képest többletköltséggel jár. A Kérelmező költséghasznossági elemzése alapján az okrelizumab alkalmazása az elemzésben vizsgált natalizumab és fingolimod készítményekhez viszonyítva többlet-egészségnyereséget generál, míg az alemtuzumab-terápia esetében alacsonyabb QALY értékkel jár. A Kérelmező által kalkulált ICER értékek a natalizumab és a fingolimod terápiák esetében a költséghatékonysági küszöbérték alatt helyezkednek el, míg az alemtuzumab-terápia domináns a kérelmezett készítménnyel szemben. Figyelembe véve azonban a fent bemutatott limitációkat, a bemutatott eredmények megítélése korlátokba ütközik.