

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul. A kérelmező a nevezett termék **tételes támogatását** kéri a következő meglévő indikációs ponton:

2/a. tételes pont:

„Felnőttkori súlyos (18 éves kor felett, Mayo score $\geq$ 9) colitis ulcerosa kezelésére, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll alapján, amennyiben adekvát immunszuppresszió mellett (legalább 2 mg/ttkg vagy a legnagyobb tolerálható dózisu azathioprin) igazolt szisztémás szteroidfüggőség (3 hónapon túl szisztémásan $\geq$ 10 mg/nap prednisolon ekvivalens dózis) esetén a szteroid adagjának csökkenésekor relapszus (endoszkópos Mayo subscore $\geq$ 2) igazolható, vagy 3 hónapon át tartó adekvát hagyományos (szteroid indukciós, majd 3 hónapos fenntartó immunszuppresszív) kezelésre nem reagáló súlyos betegségformában (Mayo score $>$ 9 és endoszkópos Mayo subscore $\geq$ 2), három hónapig, ezt követően kizárólag megfelelő válaszkészség esetén (Mayo score minimum 3 pontos csökkenése) a kezelés kezdetétől számítva legfeljebb egy évig. Akut lefolyású, fulmináns forma, fenyegető colectomia esetén a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendelet alapján adható.”

Az indikációs ponton az **L04AA33** ATC-kódú **vedolizumab** (iv) hatóanyagon kívül az infliximab és adalimumab hatóanyagok támogatottak. A vedolizumab hatóanyag jelenleg támogatott (1/a1.; 1/a2. és 2a. tételes ponton).

Az **Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Colitis ulcerosa

Az Entyvio közepes/súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél hagyományos terápia vagy egy tumornekrózis-faktor-alfa (TNF α) gátlóval végzett kezelés mellett nem alakult ki megfelelő terápiás válasz, megszűnt a terápiás válasz vagy intolerancia állt fenn.

Crohn-betegség

Az Entyvio közepes/súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél hagyományos terápia vagy egy tumornekrózis-faktor-alfa (TNF α) gátlóval

végzett kezelés mellett nem alakult ki megfelelő terápiás válasz, megszűnt a terápiás válasz vagy intolerancia állt fenn.”

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

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
közepes/súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegek, akiknél hagyományos terápia vagy egy tumornekrozis-faktor-alfa (TNF α) gátlóval végzett kezelés mellett nem alakult ki megfelelő terápiás válasz, megszűnt a terápiás válasz vagy intolerancia állt fenn	a 0. és 2.héten alkalmazott iv vedolizumabot követően a 6 héten sc, majd minden második héten	iv. vedolizumab adalimumab influximab konvencionális terápia	Klinikai remisszió Nyálkahártya gyulladás Tartós klinikai válasz Tartós klinikai remisszió Kortikoidmentes klinikai remisszió

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A nemzetközi ajánlásokban TNF α -gátló hatóanyag (influximab, adalimumab, golimumab), vedolizumab (IV), usztekinumab és glukokortikoidok alkalmazása javasolt első vonalban, a kezelésre nem reagáló beteg esetében egy eltérő hatástani csoportba tartozó biológiai terápiára, tofactinibre vagy intravénás glukokortikoidra történő váltás javasolt.

Az American College of Gastroenterology (ACG) 2019-ben megjelent irányelvében a közepesen súlyos és súlyos colitis ulcerosa kezelésére a TNF- α gátló terápiák indukcióban történő alkalmazását erős ajánlással, magas szintű evidencia alapján javasolja, a vedolizumabot első vonalban vagy TNF- α -gátlót követően szintén erős ajánlással, mérsékelt szintű evidencia alapján javasolja. A fenntartó kezelésként történő alkalmazást mindegyik hatóanyag esetében erős ajánlással, mérsékelt szintű evidencia alapján javasolja.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Az indikációs ponton az L04AA33 ATC-kódú vedolizumab (iv) hatóanyagon kívül az influximab és adalimumab hatóanyagok támogatottak. A vedolizumab hatóanyag jelenleg támogatott (1/a1.; 1/a2. és 2a. tételes ponton).

3. Komparátorválasztás

- iv. vedolizumab
- adalimumab
- influximab
- konvencionális terápia (a tételes pont alapján megfelelő)

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A subcutan alkalmazott vedolizumab hatóanyag hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (VISIBLE-1) értékelték összesen 383, közepesen súlyos és súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegek kezelésében. A beválogatott betegeknél 1 hagyományos terápia vagy egy TNF α -gátlóval végzett kezelés mellett nem alakult ki megfelelő terápiás válasz, megszűnt a terápiás válasz vagy intolerancia állt fenn. A nyílt elrendezésű szakaszban, az intravénás vedolizumab-kezelés 6. hetében klinikai választ elért betegeket 2 hetente alkalmazott subcutan, 8 hetente alkalmazott iv vedolizumab vagy placebo karra randomizálták (2:1:1).

A vizsgálat 52. hetében többek között a klinikai remissziót, a nyálkahártya gyógyulást, a tartós klinikai választ, a tartós klinikai remissziót és a kortikoidmentes klinikai remissziót elérő betegek arányát értékelték. A vizsgálat a vedolizumab sc kar esetében statisztikailag szignifikáns különbséget igazolt a klinikai remissziót (46,2% vs 14,3%, $p < 0,001$), a nyálkahártya gyógyulást (56,6% vs. 21,4%; $p < 0,001$) és a tartós klinikai választ elérők arányában (15,1% vs 5,4%; $p < 0,001$), amely hasonló eredményeket adott az iv karon, ugyanakkor a tartós klinikai remissziót és a kortikoszteroidmentes klinikai remissziót elérők arányában nem tapasztaltak statisztikailag szignifikáns különbséget.

4.2. Relatív hatásosság

A közepesen súlyos és súlyos colitis ulcerosában szenvedő betegek beválogatásával, nagy betegszámon az összes komparátorral szembeni direkt összehasonlító klinikai vizsgálatból származó hatásossági és biztonságossági eredmények jelenleg nem állnak rendelkezésre. Kivétel a VARSITY vizsgálat, amelyben az iv vedolizumabot SC adalimumabbal hasonlították össze. Az egészséggazdaságtani elemzés alapjául egy jelenleg nem publikált szisztematikus hálózatos meta-analízisből származó eredményeket használtak fel.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az irányelvekben szerepel a vedolizumab hatóanyag, ugyanakkor az iv formuláció.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: A vedolizumab gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Éves terápiás költség
Entyvio 108 mg/0,68 ml sc. injekció	XXX Ft	XXX Ft	XXX	XXX Ft
Entyvio 300 mg/20 ml iv. infúzió	XXX Ft	XXX Ft	XXX	XXX Ft

Forrás: TétF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a vedolizumab szubkután terápia alapesetben a vedolizumab infúziós, illetve adalimumab és infliximab biológiai, valamint konvencionális terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés az indukciós fázisban 10 hetes, a fenntartó kezelés során 52 hetes ciklusokban 63 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a klinikai vizsgálatok teljes hálózati-meta-analízise alapján készítették el közepes/súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegek csoportjában.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti forrása a klinikai vizsgálatok teljes hálózati meta-analíziséből (full NMA) extrapolált eredmények, a hasznossági adatok szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei a 2020. decemberi hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelemző által készített egészség-gazdaságtani elemzés a vedolizumab szubkután terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,04; 0,21 és 0,33 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX; XXX és XXX Ft) számszerűsít a vedolizumab iv, az adalimumab és a konvencionális terápia komparátorral szemben, az alapesetben bemutatott 63 éves időtávon. A vedolizumab szubkután terápia alapesetben számított ICER-értékei adalimumab és vedolizumab iv komparátor esetében (XXX és XXX Ft/QALY) alacsonyabbak, a konvencionális terápiához viszonyítva viszont (XXX Ft/QALY) magasabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. Az infliximab komparátorhoz hasonlítva, a vedolizumab szubkután terápia többlet-egészségnyereséget (0,13 QALY) és alacsonyabb várható költséget (XXX Ft) biztosít, így domináns terápiának tekinthető. A vedolizumab szubkután terápia által elért

többlet-egészségnyereség forrása döntően a terápiás válasz és a remisszió állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a fenntartó gyógyszeres kezelés költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a már támogatott vedolizumab iv terápia forgalma alapján becsülte meg a várható betegszámokat, mely alapján a teljes kezelt betegszám a vedolizumab szubkután terápia esetében, az 1., 2., és 3. év végére 128, 187, 216 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2x készítmény kérelmezett nagykereskedelmi ára XXX Ft (a legalacsonyabb európai publikus ár), terápiás költsége a fenntartó fázisban ciklusonként XXX Ft. A komparátor Entyvio 300 mg por oldatos infúzióhoz készítmény nagykereskedelmi ára XXX Ft listaáron számítva, a fenntartó gyógyszeres terápiás költsége XXX Ft ciklusonként.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, vedolizumab szubkután terápia összegzett bruttó költségvetési hatása közelítőleg XXX, XXX, XXX Ft, a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben. A vedolizumab iv komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás mintegy XXX, XXX, XXX Ft. A tendereljárás eredményétől függően, a várható kasszahatás a bemutatottnál várhatóan alacsonyabb lesz.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

- a szakmai ajánlásokban az intravénás forma szerepel
- direkt összehasonlító vizsgálatból származó eredmények állnak rendelkezésre a fenntartó kezelésként 8 hetente alkalmazott iv vedolizumabbal és az adalimumabbal (az iv formuláció összehasonlítása), ugyanakkor infliximabbal szemben ilyen eredmény nem érhető el
- a VISIBLE-1 klinikai vizsgálatban résztvevő betegek esetében a Mayo pontszám 6-12 volt, amely magába foglalja a közepesen súlyos és súlyos betegeket is
- az egészség-gazdaságtani elemzéshez felhasznált NMA egy appendixét nyújtotta be a Kérelmező

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A közepesen súlyos és súlyos colitis ulcerosában szenvedő betegek beválogatásával, nagy betegszámon az összes komparátorral szembeni direkt összehasonlító klinikai vizsgálatból származó hatásossági és biztonságossági eredmények jelenleg nem állnak rendelkezésre. Az

egészséggazdaságtani elemzés alapjául egy jelenleg nem publikált szisztematikus hálózatos meta-analízisből származó eredményeket használtak fel. A hiánypótlás részeként csak egy fejezetet bocsájtott rendelkezésre a Kérelmező, mely alapján a kérdéses hatásossági inputok forrása nem kellően tisztázott.

A közbeszerzéssel előálló árszinteket nem vette figyelembe a Kérelmező a sem a terápiás költségek számításakor sem a költségvetési hatás számításakor egyik komparátor esetében sem, így a költséghatékonysági eredmények bizonytalansággal terheltek.

Hosszú távú hatásosság modellezése: a terápiás terület biológiai készítményekkel végzett klinikai vizsgálatait 52-60 hetes időtávon vizsgálták a fenntartó terápia hatásosságát, és a hálózati meta-analízis ezeken az adatokon alapulva becsülte meg a relatív rizikókat. Ezzel szemben az NMA eredményeit 63 éves időtávra extrapolálták, így a rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan.

8. Nemzetközi kitekintés

A CADTH feltételesen javasolja a gyógyszerkészítmény támogatását a forgalomba hozatali engedélye alapján meghatározott indikációban. A HAS támogatja a készítmény befogadását az alkalmazási előírás szerinti indikációban és megjegyzi, hogy az iv vedolizumabbal szemben nincs hozzáadott értéke. Az NCPE iroda teljeskörű gazdasági elemzés elvégzését tartja szükségesnek. A NICE, az SMC és az IQWiG nem értékelte a készítményt.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható a vedolizumab iv, az adalimumab, az infliximab és a konvencionális terápia komparátorral szemben.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, az intravénás vedolizumabbal szemben többletelőny nem igazolható, az adalimumab hatóanyaggal szemben hatásosabbnak bizonyult a fenntartó szakaszban a válaszadási és remissziós arányban.

A benyújtott elemzés alapján a vedolizumab iv, az adalimumab és az infliximab komparátorral szemben a technológia költséghatékony. A konvencionális terápiához viszonyítva a kérelmezett készítmény nem költséghatékony.