

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Hyrimoz 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 2x0,4 ml** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő, létesítésre javasolt indikációban: **EÜ100**.

„A nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitis kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroid-kezelésre, illetve olyan betegeknél, akiknél kortikoszteroid-mentes kezelés szükséges, vagy akiknél a kortikoszteroid-kezelés nem alkalmazható.

A krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évnél idősebb gyermekeknél, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.”

A készítmény hatóanyaga, az **L04AB04** ATC-kódú **adalimumab**, mely jelenleg EÜ100 77/a1 pont szerint támogatott (Crohn betegség, felnőttkori súlyos colitis ulcerosa, spondylitis ankylopoetica, aktív, súlyos arthritis psoriatica, súlyos tünetekkel járó plakkos psoriasis, rheumatoid arthritis és juvenilis idiopáthiás arthritis indikációkban).

A Hyrimoz 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 2x0,4 ml készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Uveitis

A Hyrimoz a nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitis kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroid-kezelésre, illetve olyan betegeknél, akiknél kortikoszteroid-mentes kezelés szükséges, vagy akiknél a kortikoszteroid-kezelés nem alkalmazható.

Gyermeckori uveitis

A Hyrimoz a krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évnél idősebb gyermekeknél, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.”

További terápiás javallatok: Rheumatoid arthritis, Juvenilis idiopáthiás arthritis, Axiális spondyloarthritis, Arthritis psoriatica, Psoriasis, Gyermeckori plakkos psoriasis, Crohn-betegség, Gyermeckori Crohn-betegség, Colitis ulcerosa, Gyermeckori colitis ulcerosa, Hidradenitis suppurativa.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőttek, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroid-kezelésre, illetve olyan betegeknek, akiknél kortikoszteroid-mentes kezelés szükséges, vagy akiknél a kortikoszteroid-kezelés nem alkalmazható	Hyrimoz 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban		Ugyanazon készítmény (azonos hatásosság) eltérő támogatási kategória szerint
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő 2 évnél idősebb	adalimumab		
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	gyermekek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható	Hyrimoz 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (felnőttek: 80 mg telítő dózis, majd 2 hetente 40 mg; gyermekek: testtömegtől függően 20 mg vagy 40 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva)		

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az endogén uveitis első vonalbeli kezelését a kortikoszteroidok jelentik (csepp, periokuláris, intravitreális vagy szisztémás formában). A krónikus elülső uveitis lokálisan és szisztémásan is kezelhetők. Kétoldali intermedier uveitis, hátsó uveitis és panuveitis esetében szisztémás kezelés javasolt. Kortikoszteroid terápiára rezisztens esetekben vagy nem jól tolerált szteroid terápia esetén immunszuppresszív vagy biológiai terápia bevezetése javasolt. Az immunszuppresszív szerek közül a metotrexát, azathioprin, mikofenolát mofetil, ciklosporin, takrolimus jönnek szóba. A biológiai kezelések közül csak az adalimumab törzskönyvezett uveitis kezelésére.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Az immunszuppresszív szerek közül a ciklosporin EÜ90 14/a. pont szerint támogatott, a többi felsorolt immunszuppresszív hatóanyag endogén uveitis indikációban off-label alkalmazható. Az adalimumab jelenleg egyedi méltányosság szerint támogatott.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében a komparátor terápia ugyanezen készítmény egyedi méltányosság szerinti támogatásban.

A komparátorválasztás limitációja a rendszerszintű támogatás hiánya, így vele szemben a költséghatékonyság nem megállapítható.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A megjelölt komparátor terápia a kérelmezett készítménnyel megegyezik, a hatásosságuk azonos, ennél fogva a klinikai többletelőny definíciószerűen nem igazolható, az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő / betegszám kiszámítása nem releváns.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A megjelölt komparátor terápia a kérelmezett készítménnyel megegyezik.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-minimalizációs típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az adalimumab terápia alapesetben saját magával (egyedi méltányosság alapján finanszírozva) került összehasonlításra.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező az egészségnyereség mértékét azonosnak tekintette.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az adalimumab terápia esetében azonos egészségnyereséget és azonos várható költségeket számszerűsít kiemelet indikációban, mint a komparátor egyedi méltányosság keretében adott adalimumab terápia esetében az alapesetben bemutatott egy éves időtávon.

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 az adalimumab terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 107, 125, 139 és 149 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az adalimumab listaáron számított kisserelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft éves terápiás költsége az első évben XXX Ft majd azt követően a gyógyszerkészítmény adagolásával együttjárva fokozatosan XXX Ft-ra csökken.

6.3.Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az adalimumab terápia összegzett bruttó és nettó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX millió Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1.Orvosszakmai limitációk

A komparátorválasztás limitációja a rendszerszintű támogatás hiánya, így vele szemben a költséghatékonyság nem megállapítható. A kortikoszteroidokon túl a kérelmezett indikációban csak a ciklosporin törzskönyvezett és érhető el támogatottan, így komparátor szerepe felmerül, ugyanakkor a terápiában betöltött helye csak részben fed át az adalimumabéval. Bár az adalimumab támogatásba vétele valószínűleg valóban leginkább a saját egyedi forgalmának átcsoportosítását jelentené, ugyanakkor a hazai támogatási rend és a hatályos egészség-gazdaságtani irányelv figyelembevételével javasolható a 'nem kezelés' komparátorként történő alkalmazása.

Továbbá nem hagyható figyelmem kívül, hogy egyes, endogén uveitisben off-label alkalmazható, az irányelvekben javasolt hatóanyagok egyes társbetegségekben törzskönyvi indikációval rendelkeznek, így a társuló uveitisben alkalmazásra kerülhetnek anélkül, hogy az off-label engedélykérések listáján megjelenne, ennél fogva az uveitishez köthető forgalmuk pontosan nem becsülhető.

A gyermekkori uveitis indikációra vonatkozó klinikai evidenciák nem kerültek bemutatásra a Kérelemben.

A SYCAMORE vizsgálatban a 2 évnél idősebb gyermekek metotrexáttal kombinációban kapták az adalimumab terápiát, a kérelmezett indikáció ilyen jellegű kikötést nem tartalmaz, ugyanakkor az alkalmazási előirat szerinti indikáció sem tartalmaz kombinációs kezelés szerinti szűkítést. A monoterápiában történő (egyidejű metotrexát kezelés nélküli) alkalmazással nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű evidencia.

7.2.Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy nem teljesül a költségminimalizáció elve.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy komparátor választás nem megfelelő, a „nem kezelés” lenne a szakmailag elfogadható komparátor. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a saját magával történt összehasonlítás egy nem számszerűsíthető az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az adalimumab terápia jelenleg nem támogatott hazánkban a kérelmezett indikációban és így az érvényes egészség-gazdaságtani irányelvnek megfelelően a benyújtott elemzés nem segíti a döntés-előkészítést. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a nem megfelelő komparátor egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és inkrementális egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A HAS (2018.10.28) a készítmény klinikai hasznát uveitisben szenvedő felnőttek esetén fontosnak véleményezte. Metotrexáttal kombinálva, juvenilis idiopátiás ízületi gyulladásal

összefüggő krónikus, nem fertőző elülső uveitis esetén 2 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél, a hagyományos kezelésre adott nem megfelelő válasz vagy intolerancia esetén, vagy akiknél a hagyományos kezelés nem megfelelő, a klinikai hasznót mérsékeltnak véleményezte. Klinikai többletelőnyt a referencia készítményhez képest (Humira) nem állapított meg.

A referencia készítmény (Humira) kapcsán a TéF által követett technológia-értékelő irodák az alábbi megállapításokat tették:

- A **NICE** (2017.07.26) posterior, kortikoszteroidokra nem megfelelően reagáló uveitisben szenvedő felnőtteknél az alábbi feltételekkel javasolja a készítmény alkalmazását:
 - aktív betegség
 - nem megfelelő válaszreakció vagy intolerancia az immunszuppresszánsokra
 - szisztémás betegség vagy mindkét szem érintettsége
 - a látás romlása vagy a vakság nagy kockázat
 - STOP szabály:
 - új aktív gyulladásos chorioretinális vagy gyulladásos vaszkuláris retina elváltozások megjelenése
 - az üvegtest homályosság vagy az elülső kamra sejt grade kétszintű növekedése
 - a legjobb korrigált látásélesség romlása 3 vagy több sorral vagy 15 betűvel
- Az **SMC** (2018.01.15) gyermekkori uveitis indikációban, benyújtott kérelem hiányában nem javasolja a készítmény alkalmazását.

9. Konklúzió

A megjelölt komparátor terápia a kérelmezett készítménnyel megegyezik, ennél fogva a klinikai többletelőny definíciószerűen nem igazolható.

A komparátorválasztás limitációja miatt jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott.

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján az adalimumab (Hyrimoz EÜ100) kasszasemlegesség mellett nem biztosít többlet-egészségnyereséget a komparátornak választott adalimumab (Hyrimoz egyedi méltányosság) képest. A klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján az elemzéstípus választása megalapozottnak tekinthető.

Közvetlenül nem érinti sem az egészségnyereség, sem pedig a költségek számítását, ugyanakkor az ebben az összevetésben készülő elemzés relevanciáját érdemben befolyásolja, hogy nem segíti a szakmailag megalapozott döntéshozatalt, a Technológia-értékelő Főosztály költség hasznossági elemzés alapján tudna szakmailag megalapozott döntést támogató elemzést készíteni.