

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a 200911/2 NEAK reg.számú **Cosentyx 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban** (hatóanyaga: szekukinumab, ATC: L04AC10) készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A Kérelmező a nevezett termék közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek esetén alkalmazható, tételes elszámolás alá eső támogatását kéri az alábbi új, létesítésre javasolt tételes ponton:

Súlyos, aktív axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek részére, akiknél az AS nem bizonyított röntgennel, de az emelkedett C-reaktív proteinnel (CRP) és mágneses rezonancia képalkotó vizsgálattal (MRI) kimutathatók a gyulladás objektív tünetei, és akiknél bármilyen fokú enthesitis fennállása igazolható, illetve akik nem megfelelően reagáltak a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkre.

A készítmény jelenleg is támogatott a 9/1993 NM Rendelet szerinti 3., 4. és 5. tételes pontokon

- a súlyos radiológiai elváltozásokkal járó spondilitisz ankilopetika (AS),
- az artritisz psoriatica és
- a súlyos plakkos pszoriázis indikációkban.

A Cosentyx 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban alkalmazási előírásában szereplő terápias javallat a kérelmezett indikációban a következő:

Nem-röntgen axialis spondiloarthritisz (nr-axSpA)

A Cosentyx a nem-röntgen axialis spondiloarthritisz aktív eseteinek kezelésére javallott a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerekre (NSAID) nem megfelelően reagáló felnőtteknél, akiknél a gyulladás objektív jelei állnak fenn a C-reaktív protein (CRP) emelkedett szintje alapján és/vagy mágneses rezonancia (MRI) vizsgálattal igazolható.

Az alkalmazási előírásban szereplő populációhoz képest a kérelmezett indikációs kör szűkebb.

A Téf szerint célszerű lenne, hogy amennyiben létesítésre kerül új indikációs pont, annak megfogalmazása egyértelműen definiálja a kezelésbe bevonható betegek körét. Jelen kérelem és az alkalmazási előírás alapján azokat betegeket értve ez alatt i) akik esetében a gyulladás objektív tüneteinek fennállása mellett ii) képalkotó- és laborvizsgálattal is alátámasztottan fennáll az aktív betegség, iii) az adekvát gyógyszeres kezelés ellenére, iv) mely a biológiai terápia elkezdésének további feltétele.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

Az első vonalban alkalmazott nem-szteroid gyulladáscsökkentőre (NSAID) nem reagáló nem-röntgen axiális spondiloarthritiszben (nr-axSpA) szenvedő betegek esetében sem a hatályos

finanszírozási eljárásrend, sem a spondilitisz ankilopoetikában (AS) szenvedő betegekre vonatkozó 3. számú tételes finanszírozási pont nem teszi elérhetővé a biológiai terápiákat.

Az alkalmazási előírásuk alapján egyedi méltányossági alapon az nr-axSpA kezelésére az alábbi hatóanyagú biológiai készítmények adhatók:

- TNF-gátlók: adalimumab, certolizumab-pegol, golimumab, etanercept
- IL-17 antagonisták: szekukinumab, ixekizumab

A legújabb hazai és nemzetközi szakmai irányelvi ajánlások (amelyek már együttesen vonatkoznak AS-re és nr-axSpA-ra) egyetértenek abban, hogy az nr-axSpA-s betegek betegségterhe hasonló az AS radiológiai kritériumait teljesítő betegekéhez. Emiatt általában az AS-ben használatos kezeléseket javasolják ezeknek a betegeknek is:

- első vonalban maximális dózisú NSAID
- másodvonalon biológiai terápia (TNF-gátlók, IL-17-antagonisták)

Általánosságban elmondható, hogy **a hazai és nemzetközi ajánlások szerint a TNF-gátlók az elsőként választandó biológiai szerek**, elsősorban amiatt, hogy alkalmazásukról több evidencia és hosszabb klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

3. Komparátorválasztás

Jelenleg hazánkban az nr-axSpA esetében másodvonalon nem érhető el a társadalombiztosítás által támogatottan a betegség lefolyását módosító sem szintetikus, sem biológiai terápia.

A Kérelmező ezért az egészség-gazdaságtani elemzésben a pivotális PREVENT vizsgálat placebo karának megfelelő konvencionális terápiához hasonlította a szekukinumab hatékonyságát. A komparátor választás megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A szekukinumab egy monoklonális antitest, ami megköti és semlegesíti az interleukin-17A gyulladásos citokint. Az IL-17A fontos szerepet játszik a plakkos pszoriázis, az artritisz pszoriatika és az axiális spondiloarthritis (spondilitisz ankilopoetika és nem-röntgen axiális spondiloarthritis) kialakulásában. A terápia nem kuratív.

A szekukinumab biztonságosságát és hatásosságát 555 nr-axSpA-ban szenvedő betegnél értékelték egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos fázis III-as vizsgálatban (PREVENT). A vizsgálat egy 2 éves főszakaszból és egy 2 éves kiterjesztéses szakaszból áll, jelenleg is folyamatban van. A placebo kontrollált periódus 52 hétig tartott, de a 20. héttől megengedett volt a nyílt elrendezésű szekukinumab kezelésre való váltás. A vizsgálatban olyan nr-axSpA-s betegek vehettek részt, akik nem teljesítették az AS radiológiai kritériumait. Az elsődleges végpont az Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) pontszám

legalább 40%-os javulását elérő betegek százalékos aránya volt a 16. héten, olyan betegek esetében, akik TNF-gátló kezelésben korábban nem részesültek.

Az elsődleges végponton **a szekukinumab kezelt, TNF-naív betegek 41,5%-a** érte el az ASAS40 választ. Ez az érték **a placebo karon 29,2%** volt (OR: 1,72, [95%CI: 1,09-2,70], $p=0,0197$). A teljes betegpopuláció esetében a válaszarány hasonló volt. Az egyéb másodlagos végpontokon a szekukinumab szintén hatásosabb volt a placebónál.

4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

A szekukinumab kezelés hatásossági adatait nr-axSpA-ban egyetlen fázis III-as, kettősvak, randomizált vizsgálat, a PREVENT eredményei szolgáltatták.

Az EMA az indikációs kör bővítésekor kiemelte, hogy

- a vizsgálatban a 20. és az 52. hét között a szekukinumab kezelt betegek 49%-a, míg a placebo kezelt betegek 64%-a nem érezte kielégítőnek a terápiát, és nyílt szekukinumab kezelésre váltott;
- a vizsgálatnak nem volt TNF-gátló karja, így az egyéb biológiai terápiákkal szemben direkt összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre;

Jelenleg több olyan vizsgálat is folyamatban van, ahol az axSpA-s betegeken (AS és nr-axSpA együttesen) vizsgálják a Cosentyx hatásosságát a placeboval és a TNF-gátlókkal szemben.

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

- A legújabb ajánlások együttesen vonatkoznak az AS-re és az nr-axSpA-ra, azonban a hatályos finanszírozási protokoll és tételes pont csak az AS-es betegekre vonatkozik.
- A kérelmezett új indikáció másodvonalas kezelés, ami megegyezik a PREVENT vizsgálat vizsgálati populációjával. **Ugyanakkor az ajánlások előbb a TNF-gátlókat javasolják másodvonalban**, és második (vagy harmadik) biológikumként az anti-IL-17 kezelést; a TNF-gátlók esetében rendelkezésre álló nagyobb klinikai tapasztalat miatt.
- A TéF kiemeli, hogy nem áll rendelkezésre szolid evidencia arról, hogy a biológiai terápiák, mint a szekukinumab kezelés vagy a TNF-gátlók valóban megakadályozzák a hosszútávú radiológiai progressziót.
- **Az egészség-gazdaságtani elemzésben a PREVENT vizsgálat teljes populációjára szerepel, nem pedig a kérelmezett alcsoport.**
- A pivotális vizsgálatban nem történt alcsoport-elemzés az entezitiszes betegekre, így a vizsgálatból származó adatok nem indokolják az entezitiszes betegek kiemelését a kérelmezett indikációs körben.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében radiológiai nem igazolt axiális spondyloarthritis (nr-axSpA) betegek szekukinumab kezelésével járó egészségnyereséget és költségeket vizsgálja konvencionális terápiával (PREVENT placebo kar) szemben.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-hasznossági elemzés (CUA), mely az egészségnyereséget QALY-ban, a költségeket pedig Ft-ban számszerűsíti. Az elemzés során használt elsődleges végpont az egyes ciklusokban elért BASDAI és BASFI pontérték.

A globális modell hazai adaptációjaként benyújtott elemzés egy semi-Markov modell, amely a kezdeti szakaszán egy döntési fa, továbbá egy hosszú távú követésre alkalmas Markov modellből áll. A kezdeti 16 hetes indukciós szakaszban a betegek BASDAI50 érték alapján válaszadó/nem válaszadó besorolást kapnak és ez alapján kerülnek modell egyes egészségi állapotaiba (fenntartó kezelés, konvencionális kezelés, halál).

Az alapeseti időtáv 40 év, a populáció átlagos életkora 39 év. A ciklushossz 0,25 év azaz 3 hónap, a diszkontálás értéke 3,7%.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

Az egészség-gazdasági modell elsődleges adatforrása (rövid távú hatásosság, hasznosságértékek) a PREVENT vizsgálat, illetve a hosszú távú hatásosságra, erőforrás-felhasználásra vonatkozó paraméterek egy részénél Corbett és munkatársai által publikált szisztematikus irodalomkeresés és egészség-gazdaságtani elemzése.

Az egységköltségek hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak. A modell adaptációjakor a konvencionális kezelés költség és a betegségmenedzsment költség a NEAK finanszírozási adatbázisának felhasználásával, betegség specifikusan került meghatározásra. A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés függelékében bemutatja az konvencionális kezelés költség számításához felhasznált készítmények listáját, amelyben a következő hatóanyagokat nevezi meg: etanercept, adalimumab, infliximab, tocilizumab, golimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, cerolizumab, abatacept, guselkumab, tofacitinib.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeinek bemutatásakor a szekukinumab és a konvencionális terápia esetén külön-külön megtörtént a költségek és az egészségnyereség becslése is. Az elemzés magasabb költségek mellett (XXX Ft) többlet-egészségnyereséget számszerűsít (0,84 QALY) a szekukinumab kezelés javára 40 éves időtávon, a bemutatott inkrementális költséghatékonysági hányados pedig alapesetben az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték alatt van.

5.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a modellezés során felhasznált, hosszú távú hatásosságra vonatkozó paraméter értékek túlnyomó részben az említett metaanalízisből származnak. A modellezés kizárólag a korai (első 3 hónap)/ indukciós szakaszban megjelenő válaszási arány és kiindulási BASDAI és BASFI értékek paraméterezésénél használja fel a PREVENT vizsgálat eredményeit, amely dedikáltam a szekukinumab relatív hatásosságával kapcsolatos. Általánosságban elmondható, hogy a nr-axSpa indikáció progressziójával kapcsolatban mind konvencionális, mind aktív biológiai terápia esetében limitált információ áll rendelkezésre a hosszútávú megbízható becsléshez.

A szekukinumab kezelés alkalmazása során megjelenő nemkívánatos események okozta költség többlet és hasznosságcsökkenés figyelembe vételének megfelelőssége megkérdőjelezhető.

A betegség menedzsment költség számítás módszertanának megfelelőssége bizonytalanságot hordoz (BASFI pontérték és beteg-menedzsment költség kapcsolat).

A kérelmezett indikációhoz (nr-axSpA) nincs meghatározva egzakt BNO kód, így a kérelmező a spondylitis ankylopoetica betegség gyógyszerköltségét határozta meg, és nem kizárható, hogy a költség nem konzervatív irányban torzított. Továbbá a **Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet**, hogy a konvencionális kezelés költség számításához felhasznált hatóanyagok forgalma nem kizárólagosan a vénykassza adattáblázatában jelenhet meg (tételes finanszírozás), így a betegpopuláció által generált gyógyszerköltség becslése torzított.

Az egyváltozós érzékenységi vizsgálat eredményeinek tükrében megállapítja, hogy a modell jelentős érzékenységet mutat a kiindulási feltételekre, amelyek forrása a PREVENT vizsgálat.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során a Cosentyx kezelésbe vonható betegek számát publikált irodalmak, valamint 8 hazai centrum kezelőorvosával folytatott egyeztetés alapján rendre **20, 60 és 100 főre becsülte a finanszírozás első három évében.**

Hazánkban az EMMI irányelv szerint kb. 30.000 axSpA-s beteg feltételezhető.

A **TéF kiemeli, hogy az nr-axSpA-nak nincsenek jól meghatározott diagnosztikus kritériumai és a betegség nem rendelkezik BNO kóddal sem**, ami megnehezíti a kezelésbe bevonható betegek körének meghatározását és a betegek számának becslését.

A **TéF NEAK** adatigénylésének eredményeit összefoglalva elmondható, hogy jelenleg mind a BNO kódok, mind a szöveges lekérdezés alapján a már támogatott biológiai terápiában részesülő nagyjából 3000 beteghez képest **nem jelentős a jelenleg egyedi méltányossági alapon biológiai terápiában részesülő betegek száma (<100).** Ugyanakkor a **biológiai terápiában támogatott formában részesülő betegek éves száma növekedő tendenciát mutat**, mely nagyobb mértékű, mint az összes AS indikációban megjelenő betegek számának éves növekedése. 2019-ben 115 beteg részesült támogatott formában szekukinumab

kezelésben. Az ezen felül egyedi méltányossági alapon szekukinumabbal kezelt betegek száma sem 2018-ban, sem 2019-ben nem haladta meg az ötvenet, és jelentős növekedést sem mutatott.

A fenti adatokat figyelembe véve, a kezelésbe bevonható betegek számának a Kérelmező általi becslése elfogadható. A Téf megjegyzi, hogy a szekukinumab terápia támogatott formában az AS indikációban is csak 2019 júniusa óta érhető el, ami a rendelkezésre álló adatok rövid időtávja miatt a becslés pontatlanságát növelheti.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Cosentyx 150 mg oldatos injekció, 1x készítmény bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft.

A Cosentyx terápia a kezelés első évében XXX Ft, míg a második évtől kezdve XXX Ft.

A Kérelmező a komparátor eljárás terápiás költségét nem határozta meg.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Cosentyx esetén sikeres közbeszerzési eljárás zárult le¹, ami befolyásolhatja a finanszírozó által ténylegesen térített terápiás költségeket.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező becslése szerint a Cosentyx 150 mg oldatos injekció készítmény befogadása esetén a bruttó költségvetési hatás a következő három évben XXX, XXX és XXX forint.

A Kérelmező a komparátor terápiával kapcsolatos költségvetési hatást nem becsülte meg, illetve nem mutatta be, hogy a kérelmezett betegpopuláció jelenleg milyen terápiában részesül (piaci megosztottság). Ennek függvényében a nettó költségvetési hatás nem becsülhető.

7. Nemzetközi kitekintés

A francia HAS 2020.10.07-én kelt állásfoglalásában javasolja a Cosentyxet nr-axSpA indikációban, az alkalmazási előírásnak megfelelően, kiemelve, hogy szerintük a terápiában a helye a TNF-gátlókat követő vonalban van, illetve, hogy a TNF-gátlókkal szemben nem áll rendelkezésre direkt összehasonlítás. A NICE és az SMC értékelése folyamatban van, 2021 májusára illetve januárjára várható a közzététel. A többi HTA irodánál elérhető információk szerint nem született, illetve nincs folyamatban értékelés a szekukinumab alkalmazásáról nr-axSpA-ban. A súlyos nr-axSpA-ban a TNF-gátlókat (adalimumab, certolizumab-pegol, etanercept) befogadásra javasolta a NICE. AS-ben a NICE és az NCPE is befogadta a szekukinumabot, mind másod- mind harmadvonalban, költséghatékonyak találták. A befogadás feltétele volt a kialakított árkedvezmény.

8. Konklúzió

¹ <https://kereso-core.kozbeszerzes.hu/megtekintes/kozbeszerzes/32625/>

A legújabb ajánlások együttesen vonatkoznak az AS-re és az nr-axSpA-ra, axSpA gyűjtőnéven, azonban a hatályos finanszírozási protokoll és a tételes pont csak az AS-es betegek vonatkozik. Emiatt jelenleg az nr-axSpA-ban szenvedő betegek számára hazánkban nincs elérhető másodvonalbeli terápia a társadalombiztosítás által támogatott formában.

Ugyanakkor az IL-17 gátló kezelések (szekukinumab és ixekizumab) superioritása nem bizonyított sem egymással, sem a TNF-gátló biológiai terápiákkal szemben nr-axSpA indikációban, a direkt összehasonlító vizsgálatok folyamatban vannak, eredményeik még nem állnak rendelkezésre.

Azon betegek esetében, akiknél a TNF-gátló kezelés hatástalan, vagy kontraindikált, fontos alternatívát jelenthetnek az IL-17 támadásponton ható készítmények, amilyen a Cosentyx is. A kérelmezett új indikáció másodvonalas kezelés, ugyanakkor az ajánlások előbb a TNF-gátlókat javasolják másodvonalban, és második (vagy harmadik) biológikumként az anti-IL-17 kezelést; a TNF-gátlók esetében rendelkezésre álló nagyobb klinikai tapasztalat miatt.

A Kérelmező által benyújtott egészség-gazdasági elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján a szekukinumab terápia többletköltségek mellett többlet-egészségnyereséget biztosít a komparátornak választott konvencionális kezeléshez képest. Az alapesetbeli elemzés eredményeképp kapott inkrementális költséghatékonysági hányados 40 éves időtávon, az elemzés feltételezései mentén az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték alatt van.

Az egészség-gazdaságtani modell (és ennél fogva az erre alapozott egészség-gazdaságtani elemzés) döntés-előkészítési célú felhasználását bizonytalanságok nehezítik, melyek a kérelmezett indikációval kapcsolatos hosszútávú szolid bizonyítékok hiányával, a mellékhatások okozta költségek és hasznosságcsökkenés mértékével, a betegség-menedzselés költséggel, és a hazai betegkör jelenlegi erőforrás felhasználásának bizonytalanságával kapcsolatosak.