
Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az új beviteli formájú **Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes elszámolású** támogatását kéri a következő meglévő 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. számú melléklet szerinti 1/a1 és 1/a2. tételes pontokon:

1/a1.

„Felnőttkori súlyos luminaris Crohn-betegség (18 éves kor felett és CDAI > 300) kezelésére – a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll alapján:

Megfelelő válaszkészség esetén (CDAI minimum 70 pontos csökkenése) a kezelés folytatható mellékhatás, hatásvesztés vagy progresszió megjelenéséig, azonban a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a kezelés felfüggesztését legalább 6 hónapja tartó stabil remisszió esetén. Amennyiben a kezelés felfüggesztésre kerül, panaszmentes időszakot követő relapszus esetében a kezelés ismétlése megkísérelhető. Folyamatos kezelés alatt álló betegek esetén a betegség súlyosságát legkésőbb 12 havonta újra szükséges értékelni a kezelés további folytatásának elbírálása érdekében. Mellékhatás vagy hatásvesztés esetén készítményváltás lehetséges.”

1/a2.

„Felnőttkori (18 éves kor felett) komplex perianális (tályogot drenáló vagy magas trans-sphincterikus vagy többnyílású vagy rectovaginális komponensű vagy rektális gyulladással járó) vagy enterocutan fisztulával járó Crohn-betegség kezelésére, amennyiben legalább három hónapig alkalmazott hagyományos gyógykezelés (antibiotikum és immunszuppresszió és tályogot drenáló komplex fisztula esetében drenázs) ellenére a sipolyok aktivitása nem csökken, vagy a hagyományos gyógykezelés toxicitása miatt nem alkalmazható a teljes indukciós kezelés időtartamáig, ezt követően a megfelelő válaszkészség elérése esetében (PDAI legalább 3 pontos csökkenése) a kezelés kezdetétől számított egy évig (mellékhatás, hatásvesztés vagy progresszió esetében a készítményváltás lehetséges), ezt követően a teljes remissziót elérő betegekben, évente ismételt vizsgálómódszerekkel igazolt hatékonyság megtartásáig - a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll alapján.”

A készítmény hatóanyaga, az L04AA33 ATC-kódú **vedolizumab**, mely jelenleg tételes elszámolású hatóanyagként támogatott 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. számú melléklet szerinti 1/a1., 1/a2. és 2/a. tételes pontokon, az Entyvio intravénás adagolású készítményként.

Az **Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2x** 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 (TNFα) 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 (TNFα) 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 Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegek, alcsoport elemzésben a TNFα-gátló naív és a TNFα-gátló kezelésben korábban már részesült betegek	sc. vedolizumab	elsődleges komparátor: iv. vedolizumab másodlagos komparátor: adalimumab sc., infliximab iv., ustekinumab	a remissziót mutató betegek aránya ill. a fokozott választ mutató betegek aránya

* az egészség-gazdaságtani elemzés komparátora, ** az egészség-gazdaságtani elemzés átmeneti valószínűségeit meghatározó végpontok

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A Crohn-betegség szisztémás kezelésére hagyományos (konvencionális) és biológiai terápiák állnak rendelkezésre.

A Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező biológiai terápiák többféle hatásmechanizmussal rendelkeznek:

- TNF α -gátlók: adalimumab, infliximab,
- integrin antagonisták: vedolizumab,
- interleukin inhibitor: ustekinumab.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az 1/a1., 1/a2. tételes pont alapján támogatott terápiás alternatívák a következő biológiai terápiák: adalimumab, infliximab, vedolizumab (iv.), usztekinumab.

A finanszírozási eljárásrend alapján az anti-TNF- α hatástalansága vagy hatásvesztés esetén alkalmazható másodvonalban az integrin antagonisták vedolizumab vagy az interleukin inhibitor usztekinumab.

A TéF ugyanakkor megjegyzi, hogy az iv. adalimumab kezelés a lehetséges komparátorok körébe tartozik, mellyel szemben nem készült összehasonlítás.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az elsődleges komparátor az iv. vedolizumab terápia. A Kérelmező további komparátorként vizsgálta a sc. adalimumab, az iv. infliximab, és az usztekinumab kezeléseket.

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

A terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti.

A sc. vedolizumab hatásosságát és biztonságosságát a VISIBLE 2 randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban igazolták, melyben az 52. héten értékelték a hatásossági végpontokat. A sc. vedolizumab statisztikailag szignifikánsan előnyösebbnek mutatkozott a placebohoz képest az elsődleges végpont tekintetében: az 52. héten klinikai remissziót (CDAI pontszám ≤ 150) elérő betegek aránya 48,0% vs. 34,3% ($p=0,008$) volt. A másodlagos végpontok közül:

- a fokozott klinikai választ elérő betegek aránya (52,0% vs. 44,8%) nem mutatott szignifikáns különbséget,
- a kortikoszteroid-mentes klinikai remissziót elérő betegek aránya 45,3% vs. 18,2% volt (névleges $p=0,002$),

- a TNF α -gátlóval korábban nem kezelt betegek körében a remissziót elérők aránya 48,6% vs. 42,9% (névleges $p=0,591$) volt.

4.2. Relatív hatásosság

A sc. vedolizumab relatív hatásosságának vizsgálatára az egészség-gazdaságtani elemzésben vizsgált komparátorokhoz viszonyítva egy, a Kérelmező megbízásából készült, nem publikált hálózatos metaanalízis (NMA) áll rendelkezésre.

Az NMA benyújtott dokumentációja nem tartalmaz a vizsgált komparátorokkal szembeni összevetéseket a kérelmezett indikációnak megfelelő, korábban TNF- α kezelésben részesült betegek esetében alkalmazott fenntartó sc. vedolizumab relatív hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan. A teljes populációra vonatkozóan egyes végpontok esetében érhető el eredmény, ugyanakkor nem minden komparátorral szemben. Az egyes hatóanyagok páronkénti összevetésének eredményeit nem tartalmazza a dokumentáció.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ECCO 2020-ban megjelent irányelve javasolja a vedolizumab alkalmazását, ugyanakkor az irányelv készítésekor nem álltak rendelkezésre adatok a sc. adagolású készítményről, így csak az iv. adagolású vedolizumabot említi.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: A vedolizumab gyógyszerkészítményeinek költségei

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

Forrás: TEF 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, az adalimumab, az usztekinumab és az infliximab biológiai terápiával kerül összevetésre. Az elemzés elsődleges komparátora az iv. vedolizumab. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés az indukciós fázisban 6 hetes, a fenntartó kezelés során 8 hetes ciklusokban 63 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a klinikai vizsgálatok hálózati-meta-analízise alapján készítették el középsúlyos/súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegek csoportjában.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A betegkohorsz kiinduló demográfiai jellemzői a VISIBLE klinikai vizsgálat betegpopulációs adatain alapulnak. Az elemzésben vizsgált biológiai készítmények hatásossági és biztonságossági adatainak bemeneti forrása a klinikai vizsgálatokat indirekt összehasonlító hálózati meta-analízisből (NMA) extrapolált eredmények. A hasznossági adatok szekunder forrásokból, a mellékhatások miatti hasznosságcsökkenésre vonatkozó információk szakirodalmi publikációkból származnak. 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 Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a vedolizumab szubkután terápia többlet-egészségnyereséget (0,0018 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a vedolizumab iv elsődleges komparátorral szemben, így domináns terápiának tekinthető, az alapesetben bemutatott 63 éves időtávon. A vedolizumab szubkután terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a terápiás válasz és a remisszió állapotában eltöltött idő; a várható megtakarítások forrása pedig döntően az olcsóbb terápiás költség. A Kérelmező az adalimumab, az usztekinumab és az infliximab komparátorok esetében is vizsgálta a kérelmezett terápia költséghatékonyságát (lásd 3. táblázat). A vedolizumab sc terápia az infliximab terápiához hasonlítva alapesetben nem költséghatékony, a másik két komparátorral szemben viszont domináns terápia.

3. táblázat: A vedolizumab sc terápia költséghatékonysága további komparátorok esetében

	Adalimumab SC	Usztekinumab	Infliximab IV
incremental QALYs	0,006 QALY	0,05 QALY	0,012 QALY
incremental Costs	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
ICER (cost/QALY gained)	Domináns	Domináns	XXX Ft

Forrás: A benyújtott CEM modell alapján saját szerkesztés

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 125, 139, 142 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), éves terápiás költsége a fenntartó fázisban XXX Ft. A komparátor Entyvio 300 mg por oldatos infúzióhoz készítmény nagykereskedelmi ára XXX Ft listaáron számítva, az éves fenntartó gyógyszeres terápiás költsége XXX Ft.

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 sc. vedolizumab a kezelés fenntartó szakaszára rendelkezik terápiás javallattal.

A pivotális vizsgálat részletes eredményei publikált formában nem érhetőek el, ezidáig kizárólag absztrakt formátumban került közlésre a vizsgálat. Az EMA részletes értékelése tartalmaz további információkat. A másodlagos végpontok hierarchikus statisztikai elemzése során az elsőként értékelt fokozott választ elérő betegek arányát vizsgáló végpont esetében nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség. Így a további másodlagos végpontok esetében a statisztikai szignifikancia nem értelmezhető.

Nem kerültek bemutatásra a kérelmezett betegpopulációra vonatkozó alcsoport elemzések (korábban TNF- α -gátló kezelésben részesült, súlyos (CDAI>300) Crohn-betegek).

A relatív hatásosság vizsgálatára készült hálózatos metaanalízis a Kérelmező megbízásából készült, a hiánypótlásként benyújtott dokumentáció nem tartalmazza részletes elemzést.

Az NMA benyújtott dokumentációja nem tartalmaz összevetéseket a kérelmezett indikációnak megfelelő, korábban TNF- α -gátló kezelésben részesült betegek esetében alkalmazott fenntartó sc. vedolizumab vs. vizsgált komparátorok relatív hatásosságára és

biztonságosságára vonatkozóan. A teljes populáció esetében egyes végpontok esetében érhető el eredmény, ugyanakkor nem minden komparátorral szemben. Az egyes hatóanyagok páronkénti összevetésének eredményeit nem tartalmazza a dokumentáció.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A közepesen súlyos és súlyos Crohn betegségben szenvedő betegek beválogatásával, nagy betegszámon a komparátorokkal szembeni direkt összehasonlító klinikai vizsgálatból származó hatásossági és biztonságossági eredmények jelenleg nem állnak rendelkezésre. Az egészség-gazdaságtani elemzés alapjául egy jelenleg nem publikált szisztematikus hálózatos metaanalízisből származó eredményeket használtak fel. A hiánypótlás részeként csak egy fejezetet bocsájtott rendelkezésre a Kérelmező, mely nem releváns a kérdéses hatásossági inputokra nézve.

A közbeszerzéssel előálló árszinteket nem vette figyelembe a Kérelmező 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 metaanalízis 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 értékelése klinikai eredményekre és a költségekre vonatkozó feltételek teljesülése esetén javasolja a sc. vedolizumab támogatását.

A HAS értékelése alapján a sc. vedolizumab alkalmazása nem jár hozzáadott előnnyel az iv. vedolizumabhoz viszonyítva (ASMR: V – no clinical added value).

Az NCPE teljeskörű elemzés benyújtását tartja szükségesnek a kérelmezett árszintet tekintve.

A NICE, SMC, IQWiG, ICER-REVIEW szervezetek esetében nem található értékelés a sc. vedolizumabra vonatkozóan.

9. Konklúzió

Nem áll rendelkezésre evidencia a sc. vedolizumab alkalmazásával várható többlet-egészségnyereségre vonatkozóan a komparátorokkal szemben.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak.

A benyújtott elemzés alapján a vedolizumab iv, az adalimumab és az usztekinumab komparátorral szemben a technológia domináns terápiának tekinthető. Az infliximab terápiához viszonyítva a kérelmezett készítmény nem költséghatékony. Ugyanakkor az egészségnyereségre vonatkozó evidenciák nem tekinthetők meggyőzőnek. A kérelmezett indikáció betegcsoportjára vonatkozóan nem kerültek bemutatásra a komparátorokhoz viszonyított relatív hatásossági eredmények.

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

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt: nem áll rendelkezésre evidencia a sc. vedolizumab alkalmazásával várható többlet-egészségnyereségre vonatkozóan a komparátorokkal szemben.

Javasolt a sc. vedolizumab komparátorokhoz viszonyított relatív hatásosságára vonatkozó eredmények részletes bemutatása.