

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Skyrizi 360 mg oldatos injekció patronban 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő indikációban:

„**1/a1:** Felnőttkori súlyos luminaris Crohn-betegség (18 éves kor felett és CDAI >300) kezelésére a finanszírozási eljárásrend alapján. Folyamatos kezelés alatt álló betegek esetén a betegség súlyosságát legkésőbb 12 havonta szükséges újraértékelni a kezelés további folytatásának elbírálása érdekében.”

„**1/a2:** Felnőttkori (18 éves kor felett) fistulázó Crohn-betegség kezelésére finanszírozási eljárásrend szerint.”

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a kérelem beadása óta módosult a tételes pontokat felsoroló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet, ennek következtében a fenti tételes pontok szövegezése eltér a kérelemben szereplőtől. Ugyanakkor a Kérelmező 2024.02.08-i levele alapján a benyújtott kérelmében leköveti a jogszabályi változásokat és nyilatkozik arról, hogy az új, módosult szövegezésű indikációs pont szerint kérvényezi a készítmény társadalombiztosítási támogatásba vételét.

A TéF megjegyzi, hogy a Kérelmező ugyanezt az indikációt célzó másik készítményének (Rinvoq 45 mg retard tabletta [upadacitinib]) tételes befogadási kérelme – teljes, majd egyszerűsített eljárás után (ügyszám: AT011/227/2023 és AT011/547/2023) – megszüntető döntéssel zárult 2023.12.13-án.

A kérelmezett készítmény alkalmazási előírásában szereplő indikáció az alábbi:

„A Skyrizi olyan, közepesen súlyos, súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik vagy inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésre vagy egy biológiai terápiára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre.”

A készítmény hatóanyaga, az **L04AC18** ATC-kódú **rizankizumab**, mely jelenleg támogatott hatóanyag a tételes támogatási kategóriában, aktív, súlyos arthritis psoriaticában, valamint plakkos psoriasisban szenvedő betegek kezelésére.

A készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat nem egyezik meg a kérelmezett indikációval. **A TéF felhívja a figyelmet**, hogy a készítmény a finanszírozási eljárásrend alapján kizárólag súlyos Crohn-betegség kezelésére alkalmazható; míg az egészség-gazdaságtani elemzésben a Kérelmező csak a finanszírozási eljárásrend szerinti TNF-gátlók alkalmazása utáni populációval számol.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	olyan súlyos, aktív Crohn-betegségben (CD) szenvedő felnőtt betegek, akik vagy inadekvát válaszreakciót adtak egy biológiai terápiára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre	<u>0. hét, 4. hét, 8. hét:</u> 600 mg rizankizumab, iv; 12. héten, majd 8 hetente: 360 mg, subcutan	<u>Elsődleges:</u> usztekinumab: testtömeg alapján, iv. - <55 kg: 260 mg - 55kg<x<85 kg: 390 mg - >85 kg: 520 mg <u>Másodlagos:</u> infliximab, adalimumab, vedolizumab	- klinikai remisszió - endoszkópos remisszió
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	SEQUENCE vizsgálat: olyan közepesen súlyos vagy súlyos CD-ben szenvedő betegek, akik egy vagy több sikertelen (intolerancia vagy elégtelen válasz) tumor nekrozis faktor (TNF) elleni terápiában részesültek	<u>0. hét, 4. hét, 8. hét:</u> 600 mg rizankizumab, iv; <u>12. héten, majd 8 hetente:</u> 360 mg, subcutan vagy 90 mg subcutan	usztekinumab: testsúlyfüggő, iv. indukciós dózisban adták a 0. héten, majd 8 hetente 90 mg-os subcutan adagban, a 8. héttől a 48. hétig	- klinikai remisszió aránya a 24. héten (non-inferioritás vizsgálat) - endoszkópos remisszió aránya a 48. héten
	NMA: olyan közepesen súlyos vagy súlyos aktív CD-ben (kiindulási CDAI 220-450) szenvedő felnőttek és serdülők (≥15 évesek), akiknek a hagyományos kezelésre, TNF-α-gátlóra vagy más biológiai szerre (pl. vedolizumab vagy usztekinumab) nem volt megfelelő válaszuk, megszűnt a válasz, vagy intoleránsak voltak rá, vagy akiknek ellenjavallt az ilyen terápia	kérelmezettel megegyezik	- vedolizumab: 300 mg iv. - usztekinumab: testtömeg alapján, iv. - <55 kg: 260 mg - 55kg<x<85 kg: 390 mg - >85 kg: 520 mg - adalimumab: 160/80 mg subcutan - infliximab: 5 mg/ttkg iv.	- CDAI válasz, - CR-100 válasz, - endoszkópos válasz, - endoszkópos remisszió, - bármilyen nemkívánatos esemény, súlyos nemkívánatos esemény, bármilyen terápia befejezése nemkívánatos események miatt, súlyos fertőzés incidenciája
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	olyan közepesen súlyos vagy súlyos aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegek, akik korábban már részesültek biológiai terápiában	kérelemmel megegyezik	usztekinumab: testtömeg alapján, iv. - <55 kg: 260 mg - 55kg<x<85 kg: 390 mg - >85 kg: 520 mg	- CDAI válasz, - CR-100 válasz, - endoszkópos válasz, - endoszkópos remisszió, - biztonságosság

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A súlyos (CDAI>300) Crohn-betegség kezelésére elsővonalon 0,75 mg/ttkg szteroid indukciós kezelés (mesalazin, budezonid, prednizolon, dexametazon) alkalmazható, szteroid rezisztencia esetén biológiai terápia (TNF- α gátló – infliximab, adalimumab) indukciós kezelés megkezdése szükséges. Sikeres indukció esetén a terápia folytatása (fenntartó kezelés) ugyanazzal a biológiai szerrel javasolt. Amennyiben a betegség aktivitása nem csökken, harmadvonalban integrin antagonistá (vedolizumab), interleukin-inhibitor (usztekinumab) terápia megkezdése lehetséges, alternatív esetben konvencionális terápia, szükség esetén sebészeti beavatkozás végezhető.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A **finanszírozási eljárásrend** alapján a súlyos, felnőttkori luminális Crohn-betegség kezelésére elsővonalon 0,75 mg/ttkg szteroid indukciós kezelés, szteroidrezisztencia esetén biológiai terápia (TNF- α gátló: infliximab, adalimumab; valamint vedolizumab és usztekinumab) indukciós terápia alkalmazható; amennyiben az elsővonalas terápia célt ér, és csökken a betegség aktivitása, immunszuppresszív-, immunmodulátor-terápia bevezetése végzendő. TNF- α -gátlót követően usztekinumab- vagy vedolizumabterápia adható, opcionálisan konvencionális terápia vagy szükség esetén sebészeti beavatkozás alkalmazható.

A **finanszírozási eljárásrend** alapján a súlyos, felnőttkori fisztulázó Crohn-betegség másodvonalas kezelésére

- TNF- α indukciós kezelés, vagy

- integrin antagonistá (vedolizumab) vagy interleukin inhibitor terápia (usztekinumab), szükség esetén antibiotikum, drenázs, immunszuppresszív terápia vagy sebészeti beavatkozás végezhető.

A NEAK Gyulladásos kórképek intézményi tájékoztató levele alapján

„Crohn indikációban (NM rendelet 1/A melléklet 1/ pontjában):

Új beteg beállítása esetén első vonalban választandó:

- infliximab (Zessly) vagy adalimumab (Hyrimoz)

Másodvonalon választható:

- infliximab (Zessly) vagy adalimumab (Hyrimoz) (a primér szer hatásvesztése vagy allergiás reakció esetén),

- usztekinumab (Stelara)

Harmadvonalban a fentieken túl

- vedolizumab (Entyvio)”

alkalmazható.

A kérelmezett indikációban jelenleg az alábbi terápiák támogatottak tételes finanszírozás terhére (1/a1; 1/a2 tételes pontok):

- infliximab,

- usztekinumab,
- vedolizumab.

Az adalimumab kiemelt támogatásban részesül (EÜ100 77/a1), míg a konvencionális terápia részeként alkalmazható kezelések emelt támogatásban (EÜ90 11/a: sulfasalazin; EÜ90 11/b: budezonid, mesalazin; EÜ90 20/a: dexametazon, hidroxiklorokin, azathioprim, metilprednizolon, triamcinolon, prednizolon) részesülnek.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az usztekinumabkezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátorválasztása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, ugyanakkor nem teljes körű.

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

- a TéF álláspontja szerint az **infiximab** és az **adalimumab** kezelést másodlagos komparátorokként figyelembe kellett volna venni a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzésben. A NEAK *Gyulladásos betegségek intézményi tájékoztató* levele alapján az infiximab és az adalimumab adható másodvonalban a primer szer hatásvesztése vagy allergiás reakció esetén.
- a klinikai vizsgálatok alapján másodvonalas terápiát követően (2L+) is alkalmazható a rizankizumab, így másodlagos komparátorként figyelembe kellett volna venni a **vedolizumab** terápiát is, melyet a NEAK *Gyulladásos kórképek intézményi tájékoztató* levele alapján harmadvonalban lehet alkalmazni.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A **SEQUENCE** (NCT04524611) vizsgálat egy fázis III-as, multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálat, amelynek célja a rizankizumab és az usztekinumab összehasonlítása a közepesen súlyos vagy súlyos Crohn-betegségben szenvedő betegek körében, egy vagy több sikertelen, tumor nekrosis faktor (TNF) elleni kezelést követően (intolerancia vagy elégtelen válasz).

A 48 hétig tartó 1. részben a résztvevőket randomizálták, hogy a 0., 4. és 8. héten 600 mg rizankizumabot kapjanak intravénásan, majd 360 mg *subcutan* fenntartó adagot a 12. héten és ezt követően 8 hetente, vagy pedig usztekinumabot testsúlytól függő dózisban, intravénásan egyszeri indukciós adagban, illetve 90 mg *subcutan* adagot a 8. héttől a 48. hétig. A 2. részben azok a résztvevők, akik az 1. részben rizankizumabot kaptak és a 48 hetes vizsgálatot befejezték, a mellékhatások jelentése céljából további 220 hétig kaptak *subcutan* rizankizumabot.

Az elsődleges végpont a 24. héten klinikai remissziót (a klinikai remisszió: a Crohn-betegség aktivitási indexe (CDAI) <150) és a 48. héten endoszkópos remissziót (a Crohn-betegségre vonatkozó egyszerű endoszkópos pontszám (SES-CD) ≤ 4 és legalább 2 pontos csökkenés a kiindulási értékhez képest, valamint nincs 1-nél nagyobb részpontszám egyetlen egyéni változóban sem) elérő résztvevők százalékos aránya volt. A cél a klinikai remisszió végpont esetén a noninferioritás bizonyítása, míg az endoszkópos remisszió végponton a szuperioritás bizonyítása volt. A másodlagos végpontok közé tartozott azon résztvevők százalékos aránya,

akik a 48. héten elérik a következőket: klinikai remisszió (CDAI <150), szteroidmentes endoszkópos remisszió, szteroidmentes klinikai remisszió, és mind a 24., mind a 48. héten endoszkópos válasz (a SES-CD >50%-os csökkenése a kiindulási értékhez képest, vagy izolált ileális betegségben szenvedő résztvevők esetében, akiknél a kiindulási SES-CD 4 volt, legalább 2 pontos csökkenés a kiindulási értékhez képest).

Mindkét elsődleges végpont teljesült. A 24. heti klinikai remisszió tekintetében a bevont betegek felénél a rizankizumab esetében 58,6%, az usztekinumab esetében pedig 39,5% volt az arány, ami alapján a noninferioritás igazolódott. A másik elsődleges végpont, az endoszkópos remisszió a 48. héten 31,8%-os arányt mutatott a rizankizumab és 16,2%-os arányt az usztekinumab esetében ($P < 0,0001$). A rizankizumab minden másodlagos végpont tekintetében szignifikánsan jobbnak bizonyult az usztekinumabbal szemben.

A nemkívánatos események aránya hasonló volt. Súlyos nemkívánatos események a rizankizumabbal kezelt betegek 10%-ánál, illetve az usztekinumabbal kezelt betegek 17%-ánál fordultak elő.

A Kérelmező röviden ismertette egy **Bayes-i hálózatos metaanalízis (NMA)** eredményeit.

A vizsgált populációban olyan közepesen súlyos vagy súlyos aktív CD-ben (kiindulási CDAI 220-450) szenvedő felnőttek és serdülők (≥ 15 évesek) szerepeltek, akiknek a hagyományos kezelésre, TNF- α -gátlóra vagy más biológiai szerre (pl. vedolizumab vagy usztekinumab) nem volt megfelelő válaszuk, megszűnt a válasz, vagy intoleránsak voltak rá, vagy akiknek ellenjavallt az ilyen terápia. A komparátorkaron a vedolizumab, az usztekinumab, az adalimumab és az infliximab szerepel. A vizsgált végpontok a CDAI remisszió, a CDAI-100 (CR-100) válasz, az endoszkópos válasz, az endoszkópos remisszió, a nyálkahártya-gyógyulás, a klinikailag jelentős endoszkópos javulás (CMEI), a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események, a nemkívánatos esemény miatti terápiamegszakítás és a súlyos fertőzés voltak.

Az indukciós fázisban a CDAI remisszió végponton biológiai terápiás kudarcot már tapasztalt (BF) betegek populációjában a rizankizumab kezelés statisztikailag szignifikánsan hatásosabb, mint az usztekinumab és a vedolizumab terápia.

A CR-100 válasz végponton a BF populációban: a rizankizumab kezelés statisztikailag szignifikánsan hatásosabb volt, mint az adalimumab, az usztekinumab és a vedolizumab terápia.

Az endoszkópos remisszió végponton a BF populációban a rizankizumab és az usztekinumab terápia között nem volt szignifikáns különbség.

Az endoszkópos válasz végponton a BF betegek esetén a rizankizumab és az usztekinumab terápia között nincs szignifikáns különbség.

A súlyos nemkívánatos események végpontban az usztekinumab és a vedolizumab kezeléshez képest a rizankizumab terápia statisztikailag szignifikáns előnyt mutatott.

A fenntartó fázisban a CDAI remisszió végponton a BF betegek populációjában a rizankizumab kezelés az usztekinumabhoz képest nem mutatott szignifikáns előnyt.

Az abszolút kockázatcsökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő/betegszám kiszámítása az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai miatt nem megvalósítható.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés azon közepesen súlyos vagy súlyos aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegek populációját veszi mintaként, akik korábban már részesültek biológiai terápiában; a relatív hatásossági adatok a beadványban bemutatott NMA-ból származnak.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a finanszírozási eljárásrend alapján a Kérelem szempontjából a betegek súlyos alcsoportja a releváns, ugyanakkor az elemzésbe bevont NMA a közepsúlyos alpopulációt is tartalmazza.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a rizankizumab terápia alapesetben ustekinumab terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 2 hetes ciklusokban 38 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, RZB klinikai vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai AbbVie által készített hálózati meta analízisből származnak, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a rizankizumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,17 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az ustekinumab komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 38 éves időtávon. Ennek megfelelően a rizankizumab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (10 234 968 Ft/QALY).

A rizankizumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a remisszió állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Syrizi gyógyszer akvizíciós költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai alapú becslést, mely alapján a teljes kezelt betegszám a rizankizumab terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 60, 140, 200 és 260 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Skyrizi listaáron számított kiszerezélenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, mely majd azt követően a gyógyszerkészítmény adagolásával együtt járva XXX Ft-ra csökken. Az RZB vizsgálatban felvett medián kezelésem töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A komparátor ustekinumab esetén listaáron számított kiszerezélenkénti bruttó nagykereskedelmi ára 851 049 Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban 2 559 570 Ft, mely majd azt követően a gyógyszerkészítmény adagolásával együtt járva 135 786 Ft-ra csökken. Az RZB vizsgálatban felvett medián kezelésem töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben 5 637 992 Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a rizankizumab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az ustekinumab komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

Az elkészített elemzések eredményeit ugyan nem befolyásolja, de annak relevanciáját érintheti, hogy a Kérelmező a klinikai és egészség-gazdaságtani elemzések elkészítéséhez a Főosztály által javasolt és publikusan elérhető Strukturált Kérelmezői Sablon helyett saját dokumentumsablont használt. A Strukturált Kérelmezői Sablontól eltérő dokumentumsablon használata növeli az elemzések közötti heterogenitást és nehezíti a kritikai értékelési módszertan alkalmazását, ezért a Főosztály kerülendő gyakorlatnak tartja.

7.1. Orvosszakmai limitációk

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

- a TÉF álláspontja szerint az infliximab és az adalimumab kezelést másodlagos komparátorokként figyelembe kellett volna venni a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzésben. A NEAK *Gyulladásos betegségek intézményi tájékoztató levele* alapján az infliximab és az adalimumab adható másodvonalban a primer szer hatásvesztése vagy allergiás reakció esetén.
- a klinikai vizsgálatok alapján másodvonalas terápiát követően (2L+) is alkalmazható a rizankizumab, így másodlagos komparátorként figyelembe kellett volna venni a vedolizumab terápiát is, melyet a NEAK *Gyulladásos kórképek intézményi tájékoztató levele* alapján harmadvonalban lehet alkalmazni.

A Kérelem alapján nem egyértelmű, hogy a készítményt csak másodvonalban, vagy későbbi vonalban is kaphatnák-e a betegek. A másodvonalban alkalmazható biológiai készítményeken túl harmadvonalban vedolizumab is adható, melyet a Kérelmező nem tekintett komparátornak. A klinikai vizsgálatokban a rizankizumabot legalább egy biológiai terápiát követően alkalmazták.

A készítmény a finanszírozási eljárásrend alapján TNF- α gátlók után lenne használható. **A TÉF felhívja a figyelmet**, hogy a Skyrizi az alkalmazási előírás alapján konvencionális terápia után is adható, ugyanakkor az elemzés ezt a populációt nem tartalmazza.

A kérelmezett készítmény a finanszírozási eljárásrend alapján kizárólag súlyos Crohn-betegség (CDAI > 300) kezelésére lenne alkalmazható, ugyanakkor az egészség-gazdaságtani elemzés alapjául szolgáló hálózatos metaanalízisbe középsúlyos betegek is bevonásra kerültek (CDAI $\geq$ 220). A relatív hatásosságra vonatkozó eredmények a betegség súlyossága szerinti alcsoportokban nem ismert. Fisztulával járó Crohn-betegség esetén a rizankizumab kezelésről nem áll rendelkezésre információ.

A hálózatos metaanalízissel kapcsolatban azonosított limitációk az alábbiak:

- a vizsgált terápiák indukciós periódusai heterogének voltak: az indukciós periódusok 4 és 12 hét között mozogtak, mely az eredményeket bizonytalansággal terheli;
- a metaanalízisben felhasznált klinikai vizsgálatok beválogatási kritériumai heterogének voltak, ez a kapott relatív hatásossági eredményeket nagymértékű bizonytalansággal terheli;
- az endoszkópos végpontokra a bevont tanulmányok közül csak az usztekinumabot és a rizankizumabot elemző vizsgálatok tértek ki;
- az usztekinumab külön dózisairól (6 mg/kg és 130 mg) összevontan számoltak be, ami az usztekinumab lehetséges dózis-válasz kapcsolatát bizonytalansággal terheli;
- a biztonságossági végpontokon elért eredmények bizonytalansággal terheltek a heterogén végpont definíciók miatt.

A SEQUENCE klinikai vizsgálat folyamatban van, befejezése 2028. I. negyedévében várható.

A rizankizumab még nem szerepel az irányelvekben, így a terápiás algoritmusban betöltött szerepe nem tisztázott.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a modellezett populáció nem felel meg a populációnak melyre a támogatási kérelmet beadták. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a hibás populáció egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

Az angol **NICE** 2023.05.17-én kiadott állásfoglalása alapján a rizankizumab csak akkor ajánlott a mérsékelt vagy súlyosan aktív Crohn-betegség kezelésére 16 éves vagy annál idősebb személyeknél, ha:

- a betegség nem reagált elég jól vagy elmaradt a korábbi biológiai kezelésre, vagy
- a korábbi biológiai kezelés nem volt tolerálható, vagy
- a tumor nekrozis faktor (TNF)-alfa gátlók nem alkalmazhatók.

A francia **HAS** 2023.04.12-én kiadott állásfoglalása alapján a Skyrizi támogatása azon mérsékelt vagy súlyos aktív Crohn-betegségben szenvedő betegek számára ajánlott, akiknél a hagyományos kezelés (kortikoszteroidok vagy immunszuppresszánsok) és legalább egy TNF- α -ellenes szer nem vált be (nem megfelelő válasz, válaszvesztés vagy intolerancia), vagy akiknek orvosi ellenjavallatuk van ezekre a kezelésekre. Az értékelésük alapján az elérhető terápiákhoz képest nem nyújt klinikai többletelőnyt (*absence*, ASMR: V).

A kanadai **CADTH** 2023.05.31-én kiadott állásfoglalása szerint a Skyrizi olyan, mérsékelten vagy súlyosan aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére finanszírozható, akik nem reagálnak, nem reagálnak tovább, vagy nem tolerálják a hagyományos vagy biológiai terápiákat. A Skyrizi csak akkor finanszírozható,

- ha a Crohn-betegség diagnózisában és kezelésében jártas orvos írja fel,
- ha nem más biológiai készítményekkel együtt alkalmazzák, és
- ha a Skyrizi költségét úgy csökkentik, hogy a gyógyszerkasszájának ne kerüljön többbe, mint a legkevésbé költséges biológiai terápia.
- A betegeknek a Skyrizi megkezdését követő első 12 hétben reagálniuk kell a kezelésre ahhoz, hogy továbbra is megkaphassák a készítményt.

A skót **SMC** 2023.11.13-án kiadott állásfoglalása szerint támogatásba vételre ajánlott a Skyrizi olyan 16 éves vagy idősebb, mérsékelten vagy súlyosan aktív Crohn-betegségben szenvedő betegek kezelésére, akik nem mutatnak megfelelő választ, nem reagálnak tovább, vagy intoleránsak voltak a hagyományos terápiára vagy biológiai terápiára, vagy ha az ilyen terápiák ellenjavalltak. A rizankizumab ebben a helyzetben további kezelési lehetőséget kínál az interleukin-gátló terápiás osztályon belül.

A német **IQWiG** 2023.05.26-án kiadott újraértékelése szerint a rizankizumabnak a megfelelő összehasonlító terápiához képest nincs további hozzáadott előnye a közepesen súlyos vagy súlyos aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőttek esetén, akik nem adtak megfelelő választ, elvesztették a választ, vagy nem tolerálják a hagyományos terápiát. Míg **csekély hozzáadott előnyt azonosítottak** a mérsékelten vagy súlyosan aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőttek esetén, akik nem adtak megfelelő választ, elvesztették a választ, vagy intoleránsak voltak egy biológiai terápiára. Mindkét betegkör esetén a TNF- α antagonisták (infliximab, adalimumab), az integrin inhibitor vedolizumab és az interleukin inhibitor usztekinumab a releváns komparátor. A **G-Ba** állásfoglalása szerint a közepesen súlyos vagy súlyos aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőttek, akiknél a hagyományos kezelésre nem volt megfelelő válasz, a válasz elmaradt vagy nem tolerálják azt, a **hozzáadott előny nem bizonyított**. Míg a közepesen súlyos vagy súlyos aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőttek, akik nem mutattak megfelelő választ, elvesztették a választ vagy intoleránsak egy biológiai gyógyszerre (TNF- α -antagonista vagy integrin inhibitor vagy interleukin inhibitor) esetén **kisebb mértékű további előnyre utaló jeleket** azonosított. Mindkét betegkör esetén a TNF- α -antagonisták (infliximab, adalimumab), az integrin inhibitor vedolizumab és az interleukin inhibitor usztekinumab a releváns komparátor.

Az ír **NCPE** 2023.11.07-én kiadott állásfoglalása szerint az elvégzett gyorsértékelés alapján a kérelmezett áron nem ajánlja a támogatásba vételét.

9. Konklúzió

A **SEQUENCE vizsgálat alapján** a klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a rizankizumab** terápia nyújtotta klinikai többletelőny **megléte igazolható, mértéke nem meghatározható** az usztekinumab terápia **komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető endoszkópos remisszió **végponton**. Ezt **magas evidenciaszintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá. A klinikai remisszió végponton a készítmény noninferioritása igazolódott, így ezen a végponton a klinikai többletelőny megléte definíciószerűen nem igazolt.

A Kérelemben bemutatott hálózatos metaanalízis alapján:

Indukciós fázis, biológiai terápiával sikertelenül kezelt populáció:

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a rizankizumab** terápia nyújtotta klinikai többletelőny **megléte valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható** az usztekinumab terápia **komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető CDAI remisszió és CR-100 válasz **végponton**. Ezt közepes evidenciaszintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

Fenntartó fázis, biológiai terápiával sikertelenül kezelt populáció:

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a rizankizumab** terápia nyújtotta klinikai többletelőny **megléte nem igazolható** az usztekinumab terápia **komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető CDAI remisszió **végponton**. Ezt közepes evidenciaszintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, választékbővítő szereppel bír.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a rizankizumab alkalmazásával költségmegtakarítás és többlet-egészségnyereség számszerűsített az usztekinumab komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a usztekinumab komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A rizankizumab társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen megtakarítást eredményez a finanszírozó részére.

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:

- a komparátorválasztás limitációi,
- a súlyos betegségben szenvedők alcsoportjára vonatkozó eredmények nem állnak rendelkezésre.