

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Ultomiris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék támogatását kéri a következők szerint: közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek - speciális támogatási technika megjelölésével: **tételes elszámolás alá** az alábbi, alkalmazási előírás terápiás javallatával megegyező, létesítésre javasolt indikációs ponton:

„Az Ultomiris atípusos haemolyticus uraemiás szindrómában (aHUS) szenvedő, legalább 10 kg testtömegű, olyan betegek kezelésére javallott, akik még nem részesültek komplement-inhibitor kezelésben, vagy legalább 3 hónapig kaptak ekulizumabot és az ekulizumabra adott válaszuk bizonyított.”

A készítmény hatóanyaga, a L04AA43 ATC-kódú **ravulizumab**, mely jelenleg nem támogatott.

Az Ultomiris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„Az Ultomiris a paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában (PNH) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott:

- betegek, akiknél magas betegségaktivitást jelző, klinikai tünettel (tünetekkel) társuló haemolysis áll fenn,*
- betegek, akiknek a klinikai állapota stabil, az előző, legalább 6 hónapon át tartó ekulizumabbal történt kezelés után.*

Az Ultomiris atípusos haemolyticus uraemiás szindrómában (aHUS) szenvedő, legalább 10 kg testtömegű, olyan betegek kezelésére javallott, akik még nem részesültek komplement-inhibitor kezelésben, vagy legalább 3 hónapig kaptak ekulizumabot és az ekulizumabra adott válaszuk bizonyított.”

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

- Kezelési alternatívák

A kérelmezett indikációban jelenleg nem áll rendelkezésre rendszerszinten támogatott gyógyszeres kezelés. Rendszerszintű finanszírozott kezelésként a plazmaterápia alkalmazható.

Egyedi méltányosságból rendelhető kezelésként ekulizumab terápiát alkalmaznak.

- **Terápiás szükséglet**

A rendszerszinten támogatott kezeléseket tekintve kielégítetlen terápiás szükséglet áll fenn.

Az egyedi méltányosság keretében érhető el terápiás alternatívát tekintve a kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak.

- **Többlet-egészségnyereség**

A rendszerszinten támogatott kezelésekhez viszonyított elérhető terápiás alternatívával összehasonlítva az új készítmény alkalmazása jelentős többlet-egészségnyereséggel jár. A rendelkezésre álló magas torzítási kockázatú evidenciák szintje alacsony.

Az egyedi méltányosság keretében elérhető terápiás alternatívához képest az új készítmény alkalmazása jelentős többlet-egészségnyereséggel nem jár. A terápiás előny igazolására a rendelkezésre álló magas torzítási kockázatú evidenciák szintje alacsony.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a költséghasznossági elemzésében az ekulizumab kezelést tekintette komparátornak.

A TéF kiegészítése szerint komparátorválasztás limitációkkal rendelkezik.

A nemzetközi és hazai terápiás irányelvek ajánlása szerint az ekulizumab megfelelőnek tekinthető terápiás alternatíva, ugyanakkor az ekulizumab hazai finanszírozási jellemzőit tekintve (egyedi méltányosság) nem alkalmas a rendszerszinten támogatott kezelésekre viszonyított költséghatékonyság megállapítására. A rendszerszintű támogatásban részesülő kezelési alternatívákhoz viszonyított költséghatékonyság megállapításához a rendszerszintű támogatásban részesülő plazmaterápiához viszonyított eredmények szükségesek.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti.

A két pivotális vizsgálatban a ravulizumab hatásosan csökkentette az aHUS tüneteit. A vizsgálatok elsődleges végpontja a 26 hetes kezelés során teljes trombotikus mikroangiopátiás (TMA) választ mutató betegek aránya volt, az eredményeket az 1. táblázat mutatja. A TMA válasz definíció szerint a vérlemezke- és LDH-szint a normál tartományba kerülését és a szérum kreatinin legalább 25%-os javulását jelenti.

1. táblázat: A ravulizumab aHUS indikációban végzett klinikai vizsgálatai

vizsgálat	vizsgálati elrendezés	betegpopuláció	az elsődleges végpont eredményei (teljes TMA választ mutató betegek aránya)
311	egykarú, n=56	felnőtt és 12 évnél idősebb serdülők, komplement kezelésre naiv betegek	53,6% (95%CI=39,6 – 67,5)
312	egykarú, „A kohorsz” n=18 „B kohorsz” n=10	gyermekek és serdülők A kohorsz: komplementgátló kezelésben korábban nem részesült betegek B kohorsz: korábbi komplementgátló kezelésre reagáló és ekulizumabra váltó betegek	„A kohorsz”: 77,8% (95%CI=52,4 – 93,6)

Forrás: TEF saját szerkesztés az EPAR alapján

4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

Két egykarú vizsgálatban elemezték a ravulizumab hatásosságát. A vizsgálatokban formális statisztikai összehasonlítás nem történt.

A hazai és nemzetközi terápiás irányelvek ajánlásai javasolják a komplementgátló kezelés alkalmazását. Az irányelvek készítésének idejében egyedül az ekulizumab rendelkezett forgalomba hozatali engedéllyel az aHUS kezelésére.

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

Ritka betegség kezelésére szolgáló gyógyszer.

A hatásosságra vonatkozó eredmények megfelelő interpretációja akadályozott a komparátor kar nélküli klinikai vizsgálatok és kis betegszám következtében.

A relatív hatásosságra vonatkozó bizonyítékok nagyfokú bizonytalanságot hordoznak direkt összehasonlító vizsgálatok hiányában.

Az életminőségre vonatkozó eredmények nem értelmezhetők a komparátor nélküli és nyílt elrendezésű vizsgálat következtében.

A 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem állt rendelkezésre elegendő adat a ravulizumab hatásosságának igazolására a 10 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekeknél.

A korábban ekulizumab kezelésben részesülő, de a kezelésre nem reagáló betegek vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ a ravulizumabot illetően.

A kezelés ideje egyénenként nagy eltérést mutathat, egyes esetekben folyamatos kezelés lehet szükséges.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költséghasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a ravulizumabot az ekulizumab komparátorral hasonlítja össze a Kérelmező. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés kéthetes ciklusokban élethosszig tartó időtávval (58 év) számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A ravulizumab hatásosságára vonatkozó adatok a 311 klinikai vizsgálatból származnak. A komparátor hatásossági paramétereit közvetlen összehasonlító vizsgálat hiányában az ekulizumabban végzett klinikai vizsgálatok adatainak felhasználásával határozták meg. A terápiák hatásosságának összehasonlítása naiv összevetéssel történt. Az általános populáció túlélési statisztikai szekunder adatforrásból, a hasznossági adatok a 311 vizsgálatból származnak. Az egységköltségeket hazai, finanszírozói adatforrásokból becsülték, míg az erőforrás-felhasználás meghatározása hazai gyakorlat alapján, illetve nemzetközi irodalmi adatokon alapult.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a ravulizumab esetében többlet-egészségnyereséget (0,45 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az ekulizumab terápiával szemben közel 58 éves időtávon, mely alapján domináns terápiának tekinthető a komparátorral szemben. A ravulizumab által elért többlet-egészségnyereség forrása a CKD 0-2 állapotban eltöltött idő, a költségkülönbség forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés költsége.

5.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A ravulizumab és az ekulizumab hatásossági adatai egykarú klinikai vizsgálatokból származnak, az elemzésben a kezelések hatásosságának naiv összevetése történt, mellyel összefüggésben növeli a bizonytalanságot a beválogatási kritériumokban és a vizsgált betegpopulációkban megfigyelhető különbségek (pl. életkor, rizikóstatus). Továbbá, hogy az ekulizumab kezelés hatásosságára vonatkozó adatok (az összes ekulizumab-vizsgálat kombinált regressziós együtthatóinak meghatározása) nem publikált forrásból származnak, a számítások részleteit a Kérelmező nem mutatta be az elemzésben.

A Kérelmező a terápiás költségek számítása során nettó nagykereskedelmi áron kalkulált, illetve a vizsgált betegpopuláció az angol népesség mortalitási statisztikáin alapul, mely nem tükrözi teljes mértékben a magyar populáció halálozási adatait, ugyanakkor a magyar társadalomra vonatkozó adatok is publikusan elérhetőek.

Az elemzés kizárólag az ekulizumab terápiával hasonlítja össze a ravulizumab költséghatékonyságát.

A ravulizumab és ekulizumab klinikai vizsgálataiban megfigyelt követési idő 26 hét (kiterjesztett ekulizumab-vizsgálat esetén 65,7 hónap), ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja közel 58 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan.

Az egészség-gazdaságtani elemzés a felnőtt betegcsoportra vonatkozik, akik nem részesültek komplementinhibitor terápiában. Nem készült költséghatékonysági elemzés a legalább 10 kg testtömegű (gyermek) betegcsoportra, akik nem részesültek komplementinhibitor kezelésben, illetve azon betegcsoportokra, akik legalább 3 hónapig ekulizumabot kaptak.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a várható betegszám becslése során epidemiológiai megközelítést alkalmazott, mely alapján a ravulizumabbal kezelt betegszám a befogadást követő 3 évre összesen 9, 13 és 16 főre tehető a felnőtt és a gyermek betegcsoportokat figyelembe véve.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező által készített költségvetési hatás elemzésben a UK aHUS regiszterből származó súlyeloszlás alapján meghatározott dozírozást figyelembe véve a ravulizumab kezelés éves terápiás költsége az első évben XXX Ft, az ekulizumab komparátor éves terápiás költsége XXX Ft. A ravulizumab és az ekulizumab terápiák éves kezelési költsége fenntartó dózis alapján átlagosan rendre XXX Ft és XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által becsült bruttó költségvetési hatás a ravulizumab befogadása esetén a támogató döntést követő három évben XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft körül alakul, míg a nettó költségvetési hatás közel XXX Ft, XXX Ft, majd XXX Ft az ekulizumab komparátorral összehasonlítva.

A Technológia-értékelő Főosztály véleménye szerint a rendelkezésre álló adatok alapján a kérelmezői betegszámbecslés alulbecsült lehet.

A TéF a NEAK adatait figyelembe véve végezte el a várható költségvetési hatás kalkulációt.

7. Nemzetközi kitekintés

Az IQWiG értékelése alapján a ravulizumab alkalmazása nem jár hozzáadott előnnyel az ekulizumab kezeléshez viszonyítva. A NICE értékelése folyamatban van. Az NCPE teljes HTA értékelést javasolt a kérelmezett áron. Az SMC, CADTH, HAS, AIHTA nem értékelte a ravulizumabot a kérelmezett indikációban.

8. Konklúzió

A komplementgátló kezelés alkalmazását javasolják a nemzetközi és hazai terápiás irányelvek.

A ravulizumab hatásosságát két, egykarú, kis betegszámú vizsgálat elemzi. A hatásosságra, relatív hatásosságra vonatkozóan nem készült formális statisztikai összehasonlító elemzés.

Nem áll rendelkezésre összehasonlító evidencia a ravulizumab relatív hatásosságra vonatkozóan sem a plazmaterápiával, sem az ekulizumab kezeléssel szemben.

A ravulizumab költséghatékonysága nem került bemutatásra rendszerszinten támogatott kezeléshez viszonyítva.

A Kérelmező a ravulizumab kezelés költséghatékonyságát az ekulizumab terápiával szemben vizsgálta, az elemzés alapján a ravulizumab költséghatékonysága bizonytalan a komparátor terápiával összehasonlítva. A Kérelmező elemzése alapján ravulizumab befogadása esetén a befogadást követő első évben költségvetési kiáramlás, a következő években megtakarítás várható.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- kizárólag az ekulizumab terápiához viszonyítva készült az elemzés,
- a rendelkezésre álló adatok alapján a vizsgált betegcsoportban a ravulizumab hatásossága, költséghatékonysága bizonytalan,
- nem készült költséghatékonysági elemzés a legalább 10 kg testtömegű (gyermek) betegcsoportra, akik nem részesültek komplementinhibitor kezelésben, illetve azon betegcsoportokra, akik legalább 3 hónapig ekulizumabot kaptak, ezáltal e két betegcsoport esetén a terápia költséghatékonysága nem megítélhető,
- direkt összehasonlító vizsgálatok hiánya, valamint az indirekt elemzésbe bevonható vizsgálatok közötti eltérések miatt.