

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

Az **Ultomiris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul. A készítmény fokozott felügyelet alatt áll és folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható.

A kérelem a nevezett termék speciális támogatási technika megjelölésével, **tételes** elszámolású támogatását kéri a következő, **létesítésre javasolt indikációs ponton**:

„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.*”

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

Az Ultomiris 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

A kérelmezett indikációban jelenleg hasonló támogatott terápia nem érhető el, a betegség kezelése főleg tüneti jellegű. A megjelölt indikációban fennáll a kielégítetlen terápiás szükséglet.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a Soliris (ekulizumab) kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, azonban limitációkkal rendelkezik. A Soliris készítmény jelenleg nem részesül társadalombiztosítási támogatásban.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A terápia nem kuratív, célja a progresszió lassítása. A betegek állapotában maximum stagnálás érhető el.

A ravulizumab biztonságosságát és hatásosságát a kérelmezett indikációban két, egy 301 Study és egy 302 Study elnevezésű, fázis III, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrolllos vizsgálatban értékelték. A 301 Study 1:1 arányú randomizálás mellett összesen 246, komplement-inhibitor kezelésben addig nem részesült beteg bevonásával zajlott. A 302 Study szintén 1:1 arányú randomizálás mellett összesen 195, korábban ekulizumab kezelésben részesült beteg bevonásával végezték.

Mindkét vizsgálatban elsődleges végpontként a hemolízis mértékét a vér laktát-dehidrogenáz (LDH) szintjének változásával követték nyomon, mely az egyes karokon lényegében nem különbözött egymástól. A vizsgálatokban az aktív kontrollként megjelenő, a beadványban pedig komparátorként megjelölt készítménnyel (ekulizumabbal) szemben a ravulizumab non-inferiornak bizonyult.

A ravulizumab 8 hetenként, az ekulizumab 2 hetenként történő alkalmazása azonban betegségteher csökkenését eredményezte.

A két készítmény mellékhatás-profilja lényegében megegyezik.

4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

A ravulizumab biztonságosságát és hatásosságát a kérelmezett indikációban két fázis III, nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrolllos vizsgálatban értékelték.

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

Hatásosságra/eredményességre vonatkozó bizonyítékok a komparátorral szemben non-inferioritást mutattak ki, terápiás előny a két kezelés alkalmazásának gyakoriságában mutatkozik csak meg.

A készítmény feltételes forgalomba-hozatali engedéllyel rendelkezik.

A betegség kezelésére vonatkozó irányelv nem érhető el sem hazai, sem nemzetközi viszonylatban.

A NEAK adatai alapján (OGYÉI/57524-5/2020 adatkérés) a PNH betegek mintegy negyede részesül Soliris kezelésben. A készítmény hatóanyaga jelenleg Magyarországon egyedi méltányosság keretében érhető el. A komparátorválasztás ezen adatok figyelembe vételével limitációk mellett fogadható el.

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 három betegcsoportban, melyek 1) azon felnőtt betegek, akik nem részesültek korábban ekulizumab-kezelésben, 2) azon felnőtt betegek, akik az ekulizumab alkalmazási előírásában szereplő dózis mellett klinikailag stabilak, 3) azon felnőtt betegek, akik az ekulizumab alkalmazási előírásában szereplő dózisonál magasabb adagolás mellett klinikailag stabilak. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés kéthetes ciklusokban élethosszig tartó időtávval (55 év) számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A ravulizumab és az ekulizumab hatásosságára vonatkozó adatok a 301 és 302 klinikai vizsgálatból származnak. Az általános populáció túlélési statisztikai szekunder adatforrásból, a hasznossági adatok a 301 és 302 vizsgálatból származnak. Az egységköltségeket hazai, finanszírozói adatforrásokból becsülték.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az 1. és a 2. kohorszban a ravulizumab esetében többlet-egészségnyereséget (0,94 és 0,89 QALY) és többletköltséget (XXX Ft és XXX Ft) számszerűsít az ekulizumab terápiával szemben 55 éves időtávon. Az ICER értéke rendre XXX Ft/QALY és XXX Ft/QALY, mely meghaladja a költséghatékonysági küszöbértéket. A ravulizumab által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az Ultomiris ritkább adagolásának köszönhető hasznosságnövekmény („Utility increment (annual) of reduced treatment burden (ravulizumab vs. ekulizumab)”), a várható többletköltséget pedig a gyógyszeres kezelés költsége eredményezi.

A 3. kohorsz esetén a vizsgált időtávon a ravulizumab által becsült többlet-egészségnyereség (0,89 QALY) költségek mellett (XXX Ft) érhető el az ekulizumabbal összehasonlítva. A ravulizumab által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az Ultomiris ritkább adagolásának köszönhető hasznosságnövekmény („Utility increment (annual) of reduced

treatment burden (ravulizumab vs. eculizumab)”), a költségkülönbség pedig döntően a gyógyszeres kezelés költségéből adódik.

Az egyes kohorszok aggregált eredményei alapján többlet-egészségnyereség (0,9 QALY) és többletköltség (XXX Ft) várható, az ICER=XXX Ft/QALY, mely alapján a ravulizumab nem tekinthető költséghatékony terápiának az ekulizumabbal összehasonlítva.

5.4.Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy a ravulizumab által elérhető többlet-egészségnyereség forrása döntően (96-99%-ban) a ritkább adagolásból származó hasznosságnövekménynek köszönhető, ugyanakkor a hasznossági adatok részletes elemzését nem publikálták, a számítások nem dokumentáltak, nem visszakövethetőek. A becsült hasznosságnövekmény, illetve a ravulizumab által elérhető egészségnyereség tényleges mértéke az evidenciák, illetve a háttérszámítások hiánya miatt nem megítélhető.

Az elemzés az angol populáció halálozási adatain alapul, melyek nem tükrözik teljes mértékben a magyar népesség mortalitási statisztikáit, ugyanakkor a magyar társadalomra vonatkozó adatok is publikusan elérhetőek.

A Kérelmező a terápiás költségeket nettó nagykereskedelmi áron vette figyelembe az elemzés során.

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

A ravulizumab és ekulizumab klinikai vizsgálataiban megfigyelt követési idő 26 hét, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 55 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyaságára vonatkozóan.

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 16, 20 és 24 főre tehető.

6.2.Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező által készített költségvetési hatás elemzésben a német PNH regiszterből származó súlyeloszlás alapján meghatározott dózírozást 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 körül alakul, míg a nettó költségvetési hatás közel XXX Ft az ekulizumab komparátorral összehasonlítva.

7. Nemzetközi kitekintés

A NICE és az SMC esetén 2021. márciusára/első negyedévére várható az értékelés publikálása. Az NCPE javasolja a készítmény teljes technológiaértékelésének elkészítését a rapid értékelésben megismert áron. A Kérelmező kérésére a CADTH 2019-ben felfüggesztette az eljárást. Az IQWiG értékelte a készítményt, a G-BA nem tudott megállapítani hozzáadott előnyt egyik vizsgált populációban sem a ravulizumab javára. A HAS előzetes értékelése alapján javasolja az Ultomiris támogatását a kérelmezett indikációnak megfelelő betegcsoportban.

8. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia többlet-előnye nem bizonyított az ekulizumab komparátorral szemben.

A Kérelmező a ravulizumab kezelés költséghatékonyságát az ekulizumab terápiával szemben vizsgálta, a számítások alapján a ravulizumab nem tekinthető költséghatékonynak a komparátor terápiával összehasonlítva. A Kérelmező elemzése alapján ravulizumab befogadása esetén költségvetési kiáramlás várható.

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

- a ravulizumab által elérhető hasznosságnövekmény evidenciákkal nem alátámasztott az ekulizumab komparátorral szemben,
- kizárólag az ekulizumab terápiához viszonyítva készült az elemzés.