

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Remsima 120mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A Kérelmező a nevezett termék a közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek esetén alkalmazott speciális támogatási technika megjelölésével, **tételes elszámolás alá** kérelmezi a készítmény támogatását a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet alábbi, **meglévő tételes pontjain**:

- Crohn-betegség: 1/a1, 1/a2, 1/b1, 1/b2 tételes pontok
- Colitis ulcerosa: 2/a. tételes pont
- Spondylitis ankylopoetica: 3. tételes pont
- Arthritis psoriatica: 4. tételes pont
- Plakkos psoriasis: 5. tételes pont

A készítmény hatóanyaga, az infliximab (ATC: L04AB02), mely jelenleg támogatott a kérelmezett támogatási kategóriákban.

Jelen kérelem a hatóanyag **új beviteli formájának** (szubkután injekció) társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul. **Biohasonló készítmény.**

A **Remsima 120mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Crohn-betegség:

A Remsima javallott:

- *közepes és súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszív kezelésre, vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkel szemben.*
- *a fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú hagyományos kezelésre (beleértve az antibiotikum-terápiát, drenázst és immunszuppresszív terápiát).*

Colitis ulcerosa:

A Remsima javallott középsúlyos-súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint (6-MP) vagy az azatioprint (AZA), vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkel szemben.

Spondylitis ankylopoetica:

A Remsima javallott súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre.

Arthritis psoriatica:

A Remsima javallott aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőtt betegeknek, amennyiben a korábbi DMARD-kezelésre adott reakció nem volt megfelelő. A Remsima-t

- metotrexáttal kombinálva
- vagy azoknak a betegeknek, akik nem tolerálják a metotrexátot, vagy akiknek a metotrexát ellenjavallt, önmagában kell adni.

Mint ahogyan ezt a betegség poliarticularis, szimmetrikus altípusában szenvedő betegeknél röntgenvizsgálattal kimutatták, az infliximab javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikális funkcióját, és lassítja a perifériás ízületi károsodás progresszióját.

Psoriasis:

A Remsima javallott közép-súlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak, vagy akiknél ellenjavallat, illetve intolerancia áll fenn más szisztémás kezelésekkel szemben, mint például ciklosporin, metotrexát vagy pszoralen ultraibolya A (PUVA).

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Felnőttkori súlyos luminális Crohn-betegség (1/a1 tételes pont) és Felnőttkori fisztulázó Crohn-betegség (1/a2 tételes pont)	A kezelést 5 mg/ttg intravénás indukciós infliximab kezeléssel kell indítani a 0. és a 2. héten. Terápiás válasz esetén a 6. héttől kezdhető a szubkután infliximab kezelés a kérelmezett készítménnyel kéthetente 1 x 120 mg adagolásban.	Elsődleges komparátorai az egyéb i.v. infliximab készítmények: • Remicade 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, • Remsima 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz • Inflectra 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, • Zessly 100mg por oldatos infúzióhoz koncentrátum. Másodlagos komparátorai lehetnek az adalimumab hatóanyagú készítmények.	Egyenértékűségi vizsgálat az i.v. infliximab készítménnyel: klinikai válasz: CDAI 70 válasz klinikai remisszió: CDAI pontszám < 150 pont
Gyermekekori Crohn-betegség (1/b1 és 1/b2 tételes pontok)	A kérelmezett szubkután adagolású készítmény az alkalmazási előírása alapján nem adható gyermekeknek, csak az intravénás beviteli forma.		
Felnőttkori súlyos colitis ulcerosa	A kezelést 5 mg/ttg intravénás indukciós infliximab kezeléssel	Elsődleges komparátorai az egyéb i.v. infliximab készítmények:	Egyenértékűségi vizsgálat az i.v. infliximab készítménnyel:

Technológia-értékelő Főosztály

(2/a tételes pont)	kell indítani a 0. és a 2. héten. Terápiás válasz esetén a 6. héttől kezdhető a szubkután infliximab kezelés a kérelmezett készítménnyel kéthetente 1 x 120 mg adagolásban.	• Remicade 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, • Remsima 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz • Inflectra 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, • Zessly 100mg por oldatos infúzióhoz koncentrátum. Másodlagos komparátorai lehetnek az adalimumab hatóanyagú készítmények.	klinikai válasz: teljes Mayo pontszám minimum 3 pontos illetve 30%-os csökkenése.
Spondylitis ankylopoetica (3. tételes pont)	A kezelést 5 mg/ttg intravénás indukciós infliximab kezeléssel kell indítani a 0. és a 2. héten. Terápiás válasz esetén a 6. héttől kezdhető a szubkután infliximab kezelés a kérelmezett készítménnyel, kéthetente 1 x 120 mg adagolásban.	Elsődleges komparátorai az egyéb i.v. infliximab készítmények: • Remicade 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, • Remsima 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz • Inflectra 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, • Zessly 100mg por oldatos infúzióhoz koncentrátum. Másodlagos komparátorai lehetnek az etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab-pegol és szekukinumab hatóanyagú készítmények.	A szubkután beviteli formára nem történt egyenértékűségi vizsgálat ebben az indikációban, a rheumatoid arthritiszes és a gyulladásos bélbetegségben végzett fázis 3-as és fázis 1-es vizsgálatokból extrapoláltak.
Arthritis psoriatica (4. tételes pont)	A kezelést 5 mg/ttg intravénás indukciós infliximab kezeléssel kell indítani a 0. és a 2. héten. Terápiás válasz esetén a 6. héttől kezdhető a szubkután infliximab kezelés a kérelmezett készítménnyel, kéthetente 1 x 120 mg adagolásban.	Elsődleges komparátorai az egyéb i.v. infliximab készítmények: • Remicade 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, • Remsima 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz • Inflectra 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, • Zessly 100mg por oldatos infúzióhoz koncentrátum. Másodlagos komparátorai lehetnek az etanercept, adalimumab, és	A szubkután beviteli formára nem történt egyenértékűségi vizsgálat ebben az indikációban, a rheumatoid arthritiszes és a gyulladásos bélbetegségben végzett fázis 3-as és fázis 1-es vizsgálatokból extrapoláltak.

		golimumab hatóanyagú készítmények.	
Súlyos plakkos psoriasis (5. tételes pont)	A kezelést 5 mg/ttg intravénás indukciós infliximab kezeléssel kell indítani a 0. és a 2. héten. Terápiás válasz esetén a 6. héttől kezdhető a szubkután infliximab kezelés a kérelmezett készítménnyel, kéthetente 1 x 120 mg adagolásban.	Elsődleges komparátorai az egyéb i.v. infliximab készítmények: • Remicade 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, • Remsima 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz • Inflectra 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, • Zessly 100mg por oldatos infúzióhoz koncentrátum. Másodlagos komparátorai lehetnek az adalimumab, etanercept, infliximab, usztekinumab, ixekizumab, szekukinumab, guselkumab hatóanyagú készítmények.	A szubkután beviteli formára nem történt egyenértékű vizsgálat ebben az indikációban, a rheumatoid arthritiszes és a gyulladásos bélbetegségben végzett fázis 3-as és fázis 1-es vizsgálatokból extrapoláltak.

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az összes kérelmezett indikációban a biológiai terápiák esetében megkülönböztetjük a kezdeti, indukciós kezelést, és a sikeres indukciós kezelést követő fenntartó kezelést. A fenntartó kezelést azzal a hatóanyaggal javasolt végezni, amivel az indukciós kezelés történt.

Az OGYÉI ajánlása szerint originátor készítményről megkísérelhető a biohasonlóra váltás, azonban az ugyanazon hatóanyagú biohasonló készítmények között nem javasolt a váltás.

A TéF kiemeli, hogy bár a kérelmezett készítmény szubkután injekció formájában alkalmazható **fenntartó kezelésre**, a kezelést intravénás infliximab indukciós kezeléssel szükséges kezdeni, a 0. és a 2. héten 5 mg/ttkg adagolásban. Ezt követően a 6. héttől kezdhető meg a szubkután kezelés.

Crohn betegség:

A kérelmezett indikáció a felnőtt betegek súlyos aktív luminális Crohn betegségének és fistulázó Crohn betegségének fenntartó kezelésére vonatkozik.

A kérelmezett indikációban a betegek számára a nemzetközi ajánlások alapján a biológiai terápia megkezdése javasolt az alábbi hatóanyagú készítményekkel: infliximab, adalimumab

vagy certolizumab-pegol. Hatástalanság/hatásvesztés esetén ustekinubab vagy vedolizumab adható.

Colitis ulcerosa:

Súlyos colitis ulcerosában a betegek számára a nemzetközi ajánlások alapján a biológiai terápia megkezdése javasolt az alábbi hatóanyagú készítményekkel: infliximab, adalimumab vagy golimumab, illetve a brit gasztroenterológiai társaság erős ajánlást fogalmazott meg a tofacitinib és a vedolizumab kapcsán is, akár első vonalban is.

Spondylitis ankylopoetica:

A nemzetközi ajánlások az NSAID-ok hatástalansága esetén első vonalban a TNF-gátlókat javasolják, hatástalanság/hatásvesztés/intolerancia esetén az IL-17 inhibitorok (szekukinumab, ixekizumab), harmadik biológiai szerként tofacitinib adható, bár utóbbi off label alkalmazás.

Arthritis psoriatica:

A nemzetközi irodalomban az első javasolt biológiai terápiák a TNF-gátlók, majd az IL-17 gátló és az IL-12/23 gátló kezelések. Általában az első választandó szerek a TNF-gátlók. A TNF-gátlókat perifériás túlsúlyú betegség esetén metotrexáttal együtt kell adni. Kiterjedt bőrtünetek (psoriasis) esetén választható első vonali biológiai szernek IL-17 gátló kezelés is.

Súlyos plakkos psoriasis:

A legfrissebb amerikai ajánlás az alábbi biológiai kezeléseket tárgyalja: etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab, ustekinumab, szekukinumab, ixekizumab, guselkumab, brodalumab, tildrakizumab. Az irányelv az infliximab monoterápiára erős ajánlást tesz.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Az összes kérelmezett indikációban a kérelmezett biohasonló készítmény originátora illetve a készítmény intravénás beviteli formája egyaránt támogatott. Jelenleg szubkután infliximab készítmény a kérelmezett indikációkban nem érhető el, csak intravénás infúzió.

Támogatott formában az összes kérelmezett indikációkban az alábbi infliximab készítmények érhetőek el:

- Remicade 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
- Remsima 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
- Inflectra 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
- Zessly 100mg por oldatos infúzióhoz koncentrátum

Crohn betegség (1/a1, 1/a2, 1/b1 és 1/b2 tételes pontok):

A TéF kiemeli, hogy a kérelmezett indikációs pontok közül az 1/b1 és 1/b2-es tételes pontokon a szubkután készítmény támogatási kérelme nem értelmezhető. A készítmény az alkalmazási előírása szerint csak felnőtteknek adható, a fent nevezett tételes pontok pedig a gyermekkori Crohn betegségre vonatkoznak.

Felnőttekre vonatkozó hazai szakmai irányelv nem elérhető. A 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet 7. és 8. melléklete tartalmazza a súlyos aktív luminális Crohn betegség (CDAI > 300) és a fisztulázó Crohn betegség finanszírozási eljárásrendjét.

A hatályos finanszírozási eljárásrend a biológiai terápiát azoknak a betegeknek javasolja, akik esetében a szteroid és/vagy immunszuppressziós kezelés hatástalannak vagy tolerálhatatlannak bizonyult. Első vonalban a TNF-gátló adalimumab és infliximab készítményeket, hatástalanság/hatásvesztés esetén alkalmazható másodvonalon az integrin antagonistá vedolizumab vagy az interleukin inhibitor ustekinumab.

Súlyos felnőttkori colitis ulcerosa (2/a tételes pont):

Felnőttekre vonatkozó hazai szakmai irányelv nem elérhető. A 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet 9. melléklete tartalmazza a felnőttkori súlyos aktív colitis ulcerosa finanszírozási eljárásrendjét. Súlyos azon betegek állapota, akik esetében a Mayo-score > 9 pont.

A hatályos finanszírozási eljárásrend a biológiai terápiát azoknak a betegeknek javasolja, akik esetében a szteroid és/vagy immunszuppressziós kezelés hatástalannak vagy tolerálhatatlannak bizonyult. Első vonalban a TNF-gátló adalimumab és infliximab készítményeket, hatástalanság/hatásvesztés esetén alkalmazható másodvonalon az integrin antagonistá vedolizumab.

Spondylitis ankylopoetica (3. tételes pont):

Felnőttekre vonatkozó hazai szakmai irányelv 2018.05.22-2021.05.01. között hatályos, az ASAS-EULAR 2017-es ajánlásán alapul. A 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet 13. melléklete tartalmazza a spondylitis ankylopoetica finanszírozási eljárásrendjét. Az első vonalban alkalmazott nem-szteroid gyulladáscsökkentők hatástalansága esetén a betegeknek biológiai terápia adható, mely lehet TNF-gátló vagy IL-17 inhibitor. **A biológiai terápiás szerek (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, secukinumab) közt nem tesz különbséget az ajánlás, sőt a jelen megfogalmazás szerint valamennyi biológiai terápia alkalmazható első vonalban. Társuló IBD vagy visszatérő iritis esetén az adalimumab és az infliximab a preferált terápiák.**

Arthritis psoriatica (4. tételes pont):

Felnőttekre vonatkozó hazai szakmai irányelv nem elérhető. A 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet 14. melléklete tartalmazza a felnőttkori arthritis psoriatica finanszírozási eljárásrendjét. A rendelet szerint első választandó terápiák a TNF-gátlók (adalimumab, infliximab, golimumab, etanercept), hatástalanság/hatásvesztés/intolerancia esetén választható másik TNF-gátló vagy IL-17 gátló kezelés (szekukinumab, ixekizumab).

Súlyos plakkos psoriasis (5. tételes pont):

Felnőttekre vonatkozó hazai szakmai irányelv nem elérhető. A 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet 10. melléklete tartalmazza a felnőttkori súlyos plakkos psoriasis (PASI $\geq$ 15) finanszírozási eljárásrendjét. Amennyiben súlyos psoriasis fennállása esetén a legalább 3 hónapig tartó, standard szisztémás kezelés (metotrexát, cyclosporin, retinoid és PUVA) ellenére a betegség továbbra is súlyos, a biológiai terápia elkezdhető. Első szerként egyaránt választható TNF-inhibitor (adalimumab, infliximab, etanercept) és interleukin-gátló is (ustekinumab, ixekizumab, szekukinumab, guselkumab).

3. Komparátorválasztás

A beadványban a Kérelmező az alábbi hatóanyagokat jelölte meg komparátorként:

- abatacept
- adalimumab
- baricitinib
- certolizumab pegol
- etanercept
- golimumab
- infliximab IV
- tocilizumab
- tofacitinib
- ustekinumab
- vedolizumab

A TéF kiemeli, hogy a felsorolt terápiák egy része a kérelmezett indikációkban hazánkban nem támogatott (abatacept, baricitinib, tocilizumab, tofacitinib). Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményei között az egyes indikációkban Magyarországon nem támogatott terápiák összehasonlítása is szerepel.

A Kérelmező nem vette figyelembe azt, hogy az egyes hatóanyagok terápiás vonalbelisége indikációnként eltérő.

A kérelmezett terápia elsődleges komparátorai az originátor és biohasonló infliximab hatóanyagú készítmények, melyekkel szemben az új beviteli forma egyenértékűsége igazolt.

Az infliximab a kérelmezett indikációk mindegyikében első biológiai szerként adható.

- A gyulladásos bélbetegségek (IBD, Crohn betegség és colitis ulcerosa) esetében a hazai finanszírozás első vonalban a TNF-gátló kezeléseket támogatja, második biológiai szerként adhatóak egyéb készítmények, így az **infliximabon és adalimumabon** felül alkalmazott egyéb komparátorok klinikai jelentősége kérdéses.

- Spondylitis ankylopetica indikációban nincs vonalbeli különbségtétel a választható biológiai terápiák között, az alábbi biológiai terápiák lehetnek lehetséges komparátorok: **infiximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab-pegol és szekukinumab** hatóanyagú készítmények.
- Arthritis psoriatica indikációban van vonalbeli különbségtétel a választható biológiai terápiák között, első vonalban a TNF-gátlók adhatók, emiatt az alábbi biológiai terápiák lehetnek lehetséges komparátorok: **infiximab, etanercept, adalimumab, és golimumab** hatóanyagú készítmények.
- Psoriasis indikációban nincs vonalbeli különbségtétel a választható biológiai terápiák között, az alábbi biológiai terápiák lehetnek lehetséges komparátorok: **infiximab, adalimumab, etanercept, usztekinumab, ixekizumab, szekukinumab, guselkumab** hatóanyagú készítmények.

A **komparátor-választás nem következetes**, egyes indikációkban figyelembe veszi a biológiai terápiák közötti vonalbeli különbségtételt, más esetekben nem.

Az egyes biológiai terápiák között direkt összehasonlító vizsgálatok nem állnak rendelkezésre a kérelmezett indikációkban. Azonban az összes indikációban bizonyos szelektált biológiai terápiákra a költségminimalizációs elemzés kellő indoklás és irodalmi adatokkal való alátámasztás nélkül nem feltétlenül megalapozott.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A kérelmezett biohasonló készítmény esetében a szubkután beviteli forma egyenértékűségének klinikai vizsgálatokkal történő bizonyítását rheumatoid arthritisben és IBD-ben végezték el. Korábban az intravénás készítmény non-inferioritását az originátor Remicade készítménnyel szemben szintén klinikai vizsgálatokkal igazolták.

A beadványban a Kérelmező csak az IBD-ben végzett vizsgálatot ismertette a készítmény alkalmazási előírása alapján.

A Téf kiemeli, a spondilitisz ankilopoetika, arthritisz pszoriatika és súlyos plakkos pszoriázis indikációkban a terápiás egyenértékűség bizonyítása a szubkután beviteli formára nem történt meg, az EMA a forgalomba hozatali engedély kiállításakor a rheumatoid arthritiszes és a gyulladásos bélbetegségben végzett vizsgálatok adataiból extrapolált a további indikációkban feltételezhető hatásosságra.

Egyenértékűség rheumatoid arthritisben:

A szubkután infliximab hatásosságát rheumatoid arthritiszes betegekénél, randomizált, I/III. fázisú, két részből álló vizsgálatban értékelték. A vizsgálat első része randomizált, nyílt elrendezésű volt, összesen 48 beteg bevonásával.

Az elsődleges végpont farmakokinetikai végpont volt, és a szubkután készítmény optimális dózisának megtalálására irányult.

A vizsgálat második szakasza egy fázis III-as, randomizált, kettősvak vizsgálat volt a szubkután beviteli forma non-inferioritásának igazolására az intravénás infliximabhoz viszonyítva. A vizsgálat elsődleges végpontja a kezelések közti különbség a DAS28-ban (CRP) a kiinduláshoz képest a 22. héten. A vizsgálat elsődleges végpontján a non-inferioritás kritériumai teljesültek.

Egyenértékűségi vizsgálat IBD-ben:

Az infliximab szubkután adagolásának hatékonyságát aktív Crohn-betegségben és aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeken alkalmazva egy nyílt elrendezésű, randomizált, párhuzamos csoportban végzett I. fázisú vizsgálatban értékelték, amely két részből állt.

Az első részben a szubkután adagolt infliximab optimális dózisának meghatározása, a második részben pedig a szubkután infliximab kezelés intravénás infliximab kezeléssel való egyenrangúságának bizonyítása történt meg. A vizsgálat első részének elsődleges végpontja a farmakokinetikai non-inferioritás volt, mely teljesült.

A vizsgálat második részének elsődleges végpontjai a klinikai válasz és a klinikai remisszió (CDAI és Mayo pontszámok alapján), az endoszkópos válasz/remisszió és a Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ) kérdőíven adott válaszok voltak. A vizsgált végpontokon a non-inferioritás kritériumai teljesültek.

A szubkután beviteli forma esetében az egyetlen gyakoribb mellékhatás a lokális rekáció volt az infúzió helyén. A szubkután formáról hosszútávú (>54 hét) biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre.

4.2. Relatív hatásosság

A kérelmezett készítmény non-inferioritását IBD indikációban egy nyílt, párhuzamos elrendezésű, randomizált, fázis I-es vizsgálatban igazolták az intravénás infliximabot tartalmazó Remsima készítménnyel szemben. Rheumatoid arthritiszes betegeken szintén igazolták a szubkután beviteli forma non-inferioritását az intravénással szemben egy fázis III-as kettősvak, randomizált vizsgálat során.

A spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica és súlyos plakkos psoriasis indikációkban klinikai vizsgálat nem történt a forgalomba hozatali engedély kiállítását során az egyenértékűséget az IBD-ben és rheumoid arthritisben nyert adatokból extrapolálták.

A kérelmezett indikációkban elérhető egyéb biológiai terápiákkal szemben a beadványban nem került bemutatásra klinikai vizsgálat eredménye és a TéF irodalomkeresése sem azonosított releváns vizsgálatot.

Egy nemrég publikált metaanalízis rheumatoid arthritisben egyenértékűnek találta a szubkután infliximabot a többi TNF-gátló kezeléssel a DAS28 válasz és egyéb klinikai paraméterek esetében (Caporali és mtsai, 2020).

4.3. Irányelvek ajánlásai

A kérelem tárgyát képező szubkután infliximab készítmény esetében sem a beadvány nem tartalmazott hivatkozást, illetve a TéF irodalomkeresése nem azonosított elérhető ajánlást.

Az infliximab hatóanyagú készítmények a nemzetközi és az elérhető hazai ajánlások szerint első vonalban választható, erősen ajánlott biológiai terápiák az összes kérelmezett indikációban.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-minimalizációs típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a biohasonló szubkután infliximab terápia alapesetben biohasonló, intravénás infliximabbal, illetve a colitis ulcerosa, Crohn-betegség, spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica, psoriasis terápiájaként használható további biológiai gyógyszerkészítményekkel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata, melyben a költségekre vonatkozó paramétereket hazai inputokra módosították. Az elemzés 3 éves időtávon veszi figyelembe a várható költségeket.

A Kérelmező a gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő colitis ulcerosában, Crohn-betegségben, spondylitis ankylopoeticában, arthritis psoriaticában, psoriasisban szenvedő betegek al csoportjára külön-külön végezte el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásosságára (vagyis azok azonosságára) vonatkozóan megtett feltételezések alapja a gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye. Az erőforrás-felhasználási mintázatok az összehasonlított gyógyszerkészítmények alkalmazási előírásaiból és szekunder forrásokból (például az egyes betegcsoportok testtömegének eloszlása esetén), míg az egységköltségek hazai finanszírozói adatbázisokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a szubkután, biohasonló infliximab terápia esetében listaáron megtakarítás várható az intravénás, azonos márkanevű

biohasonló infliximabhoz képest. A várható megtakarítás forrása a gyógyszeres kezelés alacsonyabb költségei, illetve kisebb részben az intravénás gyógyszerkészítményekkel szembeni alacsonyabb adminisztrációs költségek.

Az egyéb biohasonló infliximab hatóanyagú gyógyszerkészítményekkel (így a jelenleg érvényes közbeszerzési keretmegállapodás alapján legalacsonyabb árú Zessly-vel) összevetve a kérelmezett gyógyszerkészítmény támogatásba vétele esetén listaáron számítva többlet-támogatáskiáramlás várható.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a befogadást követő első három évben a kezelésbe bevonni tervezett betegszámokat az alábbiak szerint becsülte:

2. táblázat. A Kérelmező által a befogadást követő első három évben a kezelésbe bevonható betegek száma

	1. év	2. év	3. év
Crohn betegség	164	363	597
Colitis ulcerosa	52	112	179
Spondylitis ankylopoetica	98	224	378
Arthritis psoriatica	34	77	129
Súlyos plakkos psoriasis	41	93	157

A betegszámok becslése során a Kérelmező a NEAK adatbázisa szerint jelenleg i.v. infliximab kezelésben részesülő betegek 10%-ával, illetve az adalimumab kezelésben részesülő betegek 3%-ával számolt az első évben. A második évben ez 20%, illetve 6% volt, míg a harmadik évben 30%, illetve 9%.

A TéF adatkérésének eredményei szerint az infliximabbal és az adalimumabbal **támogatott formában kezelt betegek száma a kérelmezett indikációk mindegyikében alacsonyabb, mint amire a Kérelmező az elemzésében hivatkozik.** A biológiai terápiákkal kezelt betegek számának növekedő tendenciája ezt sok esetben kompenzálja, így bár a hivatkozott betegszám kismértékben alulbecsült lehet, és az emelkedő tendenciák miatt lehet benne bizonytalanság, összességében **a betegszám Kérelmező általi becslése elfogadható a Crohn-betegség, a colitis ulcerosa és az arthritis psoriatica indikációkban.**

A spondylitis ankylopoetica és a súlyos plakkos psoriasis indikációk esetében, ahol az infliximabbal kezelt betegek száma évről évre jelentős mértékben csökken, a Kérelmező által becsült betegszám feltételezhetően felülbecsült, bizonytalansággal terhelt.

A TéF megjegyzi, hogy a jelenleg szubkután adalimumabbal kezelt betegek a kérelmezett szubkután infliximab készítményre történő átállításával kapcsolatban az alkalmazási előírás nem tartalmaz utalást, illetve az s.c. Remsima kezelést meg kell előzze i.v. infliximabbal történő indukció. Emiatt az adalimumabbal kezelt betegből származó fix piaci részesedés mértéke jelentős bizonytalansággal terhelt.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az orvosszakmai értékelés részeként bemutatott, komparátorválasztást érintő limitációk figyelembe vételével a TéF a kérelem által érintett egyes indikációkban tájékoztatásul bemutatja

- a Remsima szubkután beviteli módú gyógyszerkészítményének,
- az adott indikációban legalacsonyabb árú, infliximab hatóanyagú biohasznó gyógyszerkészítménynek,
- az adott indikációban azonos márkanevű, intravénás beviteli módú infliximab hatóanyagú biohasznó gyógyszerkészítménynek,
- valamint az originátor infliximab hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény

különböző árszintjeit és a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapján számított terápiás költségeit (lásd **3. táblázat**).

3. táblázat. Az infliximab gyógyszerkészítményeinek költségei

Indikáció	Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	3 éves kumulált terápiás költség
Colitis ulcerosa / Crohn- betegség / Spondylitis Ankylopoetica	REMSIMA 120 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 4x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
	ZESSLY 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
	REMSIMA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
	REMICADE 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Arthritis psoriatica / Psoriasis	REMSIMA 120 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 4x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
	ZESSLY 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
	REMSIMA 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
	REMICADE 100 mg por oldatos infúzióhoz	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Indikáció	Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	3 éves kumulált terápiás költség
	való koncentrátumhoz, 1x				

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A költségvetési hatás elemzésben a szubkután, biohasznó infliximab listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, 3 éves összesített gyógyszerköltsége az indikációtól függően XXX Ft, illetve XXX Ft. A Kérelmező elemzésében szereplő biohasznó, azonos márkanevű intravénás infliximab komparátor gyógyszerköltsége ugyancsak az indikációtól függően XXX Ft, illetve XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a szubkután, biohasznó infliximab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben. A komparátor eljárások listaáron számított költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A szubkután Remsima kezelésben a készítmény alkalmazási előírása szerint részesíthető populációk sok esetben tágabbak, mint a hazánkban jelenleg finanszírozott formában kezelhető betegkörök (a középsúlyos esetek is szerepelnek az alkalmazási előírásban). Ugyanakkor a már támogatásba befogadott i.v. Remsima készítmény és a jelen kérelem tárgyát képező szubkután készítmény alkalmazási előírásának szövegezése felnőtt betegek esetében megegyezik.

A szubkután Remsima készítmény alkalmazási előírásában az adagolásra vonatkozó információk nem kellően részletesek. Szintén nem tisztázott, hogy a már i.v. fenntartó kezelésben lévő betegek szubkután formára való átállása, vagy az újonnan biológiai terápiát kapó betegek 2 intravénás infúzióból álló rövidebb indukciós kezelését követő fenntartó kezelés betegek fogják kitenni a kezelésbe bevonható betegeket, illetve mi várható a két populáció arányait tekintve indikációnként.

A TéF **kiemeli**, hogy a szubkután készítmény esetében az alkalmazási előírás megfogalmazása nem egyértelmű **a hatásosság értékelésével** kapcsolatban sem.

A finanszírozási eljárásrend szerint **az összes biológiai terápiát colitis ulcerosában az egészségbiztosító** a rendkívül költséges biológiai terápiához való egyenlő hozzáférés lehetőségére tekintettel **maximum egy évig finanszírozza**.

A szubkután Remsima nem adható gyermekeknek, azonban a kérelmezett 1/b1 és 1/b1 tételes pontok gyermekkori Crohn betegségre vonatkoznak. A spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica és a súlyos plakkos psoriasis esetében a szubkután készítmény non-inferioritását nem igazolták klinikai vizsgálattal. A forgalomba hozatali engedély kiállítása során az EMA extrapolációval élt, a rheumatoid arthritisben és IBD-ben nyert farmakokinetikai és klinikai adatok alapján.

A komparátor-választás nem következetes, egyes indikációkban figyelembe veszi a biológiai terápiák közötti vonalbeli különbségtételt, más esetekben nem.

A TéF kiemeli, hogy a szubkután Remsima készítmény nem tudja teljes mértékben kiváltani az i.v. infliximab készítményeket, a kezelést megelőző i.v. indukció szükségessége miatt, illetve mivel bizonyos indikációk (gyermekkori Crohn-betegség, fulmináns colitis ulcerosa, refrakter indeterminált colitis és pouchitis) esetében a szubkután készítmény nem adható, hatásossága nem bizonyított. Az egyes biológiai terápiák között direkt összehasonlító vizsgálatok nem állnak rendelkezésre a kérelmezett indikációkban. Azonban az összes indikációban bizonyos szelektált biológiai terápiákra a költség-minimalizációs elemzés kellő indoklás és irodalmi adatokkal való alátámasztás nélkül nem feltétlenül megalapozott.

A beadványban a klinikai vizsgálatok bemutatása csak részben történt meg.

A készítmény EPAR jelentése alatt az a megjegyzés szerepel, hogy még nem a végleges verzió, csak tervezet. Ugyanakkor 2020.07.24-én az indikációs kör bővítése megtörtént.

Az infliximab kiméra hatóanyag, immunogenitása jelentős. A farmakokinetikai vizsgálatok tanulságai szerint a szubkután készítménnyel elérhető szérumszintek lényegesen magasabbak, mint az i.v. adagolás esetében. A helyi injekciós reakciók szintén lényegesen gyakoribbak a szubkután forma esetében. Ugyanakkor az EMA jelentése szerint a drog-ellenes antitestek előfordulási gyakorisága és titere nem magasabb az i.v. infliximab készítményhez képest.

Mivel hosszútávú biztonságossági adatok még nem állnak rendelkezésre (54 hetes volt a vizsgálat), a francia HAS iroda például csak úgy javasolta a készítmény befogadását, ha az első pár injekció beadása kórházi körülmények között történik. **A TéF kiemeli,** hogy a komparátornak tekinthető adalimumab készítmények szubkután adagolásúak, a betegek otthonukban adagolhatják őket.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Egészség-gazdaságtani szempontból a leginkább lényeges, jól számszerűsíthető, az elemzésből levonható következtetéseket érdemben befolyásoló limitáció, hogy a komparátor eljárások publikus árszintjei jelentősen eltérnek attól, amit a sikeresen lefolytatott közbeszerzési eljárások eredményeképp a finanszírozó ténylegesen ellentételez. A

biohasonló, intravénás infliximabot tartalmazó Zessly gyógyszerkészítménye esetén a milligrammonkénti listaár (XXX Ft), illetve közbeszerzés eredményeként előállt árszint (XXX Ft) között közel ötszörös különbség van. Ennek figyelembe vételével a biohasonló, szubkután infliximabot tartalmazó gyógyszerkészítmény listaárának több, mint 90%-al történő csökkentése mellett lehet elérhető a költségminimalizáció igazolása a Zessly-vel szemben.

A teljeskörű gazdasági elemzés (azaz a költségminimalizációs elemzés) választása részben tekinthető megfelelően megalapozottnak. A biohasonló, szubkután infliximab forgalomba hozatali engedélye kiterjed az elemzés keretében is vizsgált indikációkra, ugyanakkor míg egyes indikációban ez tudományos bizonyítékokkal megalapozott, addig más esetekben az engedélyező hatóság a terápiás javallat kialakítása során meglévő bizonyítékokat extrapolálta (spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica és a súlyos plakkos psoriasis). A limitációból fakadó bizonytalanság nem számszerűsíthető.

Az egészség-gazdaságtani számítások során nem készült érzékenységvizsgálat, holott a publikus, illetve a közbeszerzési eljárások eredményeképp előálló árszinteken túl további paraméterek (például az egyes betegcsoportok testtömegének eloszlása) hatását lehetőség lett volna vizsgálni, ugyanis ez befolyásolhatja a várható többlet-támogatáskiáramlás vagy megtakarítás mértékét.

A hazai joganyag, és így egyben a kérelemben szereplő tételes pontok szövegezése eltér attól, ami a biohasonló, szubkután infliximab gyógyszerkészítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat.

Az elemzésben egyes, a jelenlegi kérelem által közvetve érintett hatóanyagok adagolása eltér attól, ami az alkalmazási előírásban szerepel (pl. baricitinib esetén).

8. Nemzetközi kitekintés

A francia HAS az összes kérelmezett indikációban befogadásra javasolta, psoriasisban azonban csak szűkebb populációnak, kiterjedt betegség/legalább 2 megelőző sikertelen szisztémás kezelés esetén adható. A terápia az i.v. beviteli formához képest többlet klinikai előnnyel nem bír (ASMR:V.). A készítmény immunogenitása miatt az első pár injekció beadását orvos ellenőrzése mellett javasolják.

Az ír NCPE gyorsított értékelés során nem találta költséghatékonnak.

A többi, TéF által figyelt HTA szervezet oldalán nem érhető el értékelés a kérelmezett indikációban.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség nem várható. A kérelmezett gyógyszerkészítmény non-inferioritása a Crohn-betegség és colitis ulcerosa indikációkban tekinthető tudományos bizonyítékokkal megfelelően megalapozottnak.

A kérelmezett indikációk egy részében a készítmény egyenértékűsége klinikai vizsgálattal nem bizonyított.

A szubkután beviteli formával kapcsolatban hosszútávú biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre, ugyanakkor a pándiemiás helyzet miatt a kórházi vizitek számának csökkentése előnyös lehet.

A benyújtott elemzés alapján a szubkután, biohasonló infliximab az azonos márkanévű, intravénás beviteli formájú, biohasonló infliximabot tartalmazó komparátorral szemben listaáron ugyan eredményezhet megtakarítást a finanszírozó számára, de a sikeres közbeszerzési eljárások miatt az intravénás beviteli formájú, biohasonló infliximabot tartalmazó gyógyszerkészítmények esetén ennél alacsonyabb árszint is előállt. A költségminimalizáció igazolásához több, mint 90%-os kedvezmény elérése lehet szükséges az elemzésben szereplő szubkután, biohasonló infliximab árszint arányában.

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

- Bizonytalanság az összehasonlításban szereplő eljárások tényleges, finanszírozó által térített árszintjei esetén;
- Az elemzés kritikus bemeneti értékeire vonatkozó, megfelelő és kiterjedt érzékenységelemzések teljes hiánya, illetve azok validitásának (pl. testtömeg) hiánya;
- Számítási pontatlanságok az elemzés alapját adó egészség-gazdaságtani modellben, melyek nem érintik az összehasonlításban szereplő eljárásokat;
- A betegszám kalkulációjának megfelelő részletességű leírása, bemutatásának hiánya, illetve a felhasznált incidenciac, prevalencia adatok validálásának hiánya;
- A költségvetési hatás számítása során a gyógyszerköltségek diszkontált értékei kerültek figyelembe vételre;
- A költségvetési hatás bemutatásának és érdemi tárgyalásának hiánya;
- Egyetlen kérelem (egyetlen orvosszakmai és egyben egészség-gazdaságtani melléklettel) került benyújtásra hat különböző indikációban (luminális és fistulázó Crohn-betegség, colitis ulcerosa, spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica és súlyos plakkos psoriasis), mely kerülendő gyakorlat.