

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Fasenra 30 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt (EÜ100) indikációhoz kötött támogatását** kérelmezi új indikációs pont létrehozásával, amely megegyezik az alkalmazási előírásban szereplő indikációval: *Kiegészítő kezelésként relapszáló vagy refrakter, polyangiitisszel járó eosinophil granulomatosisban szenvedő, felnőtt betegeknél.*

A készítmény hatóanyaga, az **R03DX10** ATC-kódú **benralizumab** hatóanyag, mely jelenleg támogatott EÜ100 66. *(Perzisztáló súlyos eozinofil asthma bronchiale kiegészítő kezelése céljából - a meghatározott finanszírozási eljárásrend (felnőttkori asthma bronchiale) alapján)* támogatási kategóriában.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Relapszáló vagy refrakter, polyangiitisszel járó eosinophil granulomatosisban szenvedő, felnőtt betegek.	benralizumab 30 mg, négyhetente 1x subcutan	mepolizumab 300 mg négyhetente 1x subcutan	Elsődleges: A fő remissziót elérő betegek aránya mind a 36. és mind a 48. héten a klinikai vizsgálat és az EULAR által definiálva. Másodlagos: - A teljes elért és tartós remisszió időtartama - A relapszusig eltelt idő - Az EGPA évesített relapszus ráta - Az OCS átlagos napi dózisának változása a 48. és 52. hetek között. - Azon betegek aránya, akik esetében az OCS átlagos napi dózisa a kiindulási értékhez képest $\geq 50\%$-os csökkenést; 100%-os csökkenést mutatott, valamint OCS dózis ≤ 4 mg/nap volt megfigyelhető a 48. és 52. hét között.
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Relapszáló vagy refrakter, polyangiitisszel járó eosinophil granulomatosisban szenvedő, felnőtt betegek.	benralizumab 30 mg, négyhetente 1x subcutan	mepolizumab 300 mg négyhetente 1x subcutan	Elsődleges: A fő remissziót elérő betegek aránya mind a 36. és mind a 48. héten a klinikai vizsgálat és az EULAR által definiálva. Másodlagos:

				- A teljes elért és tartós remisszió időtartama - A relapszusig eltelt idő - Az EGPA évesített relapszus ráta - Az OCS átlagos napi dózisának változása a 48. és 52. hetek között. - Azon betegek aránya, akik esetében az OCS átlagos napi dózisa a kiindulási értékhez képest $\geq 50\%$-os csökkenést; 100%-os csökkenést mutatott, valamint OCS dózis ≤ 4 mg/nap volt megfigyelhető a 48. és 52. hét között. - Az eozinofil szám abszolút változása az alapállapothoz képest az 52. hétig.
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Relapszáló vagy refrakter, polyangiitisszel járó eosinophil granulomatosisban szenvedő, felnőtt betegek.	benralizumab 30 mg, négyhetente 1x subcutan	mepolizumab 300 mg négyhetente 1x subcutan	- CMA - A fő remissziót elérő betegek aránya mind a 36. és mind a 48. héten.

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az **UpToDate** szakmai portál evidenciákon alapuló irodalmi összefoglalója alapján, illetve az **American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation (ACR/VF)** és a **French Vasculitis Study Group (FVSG)** irányelvek alapján az EGPA kezelés fő célja a remisszió gyors elérése és annak fenntartása, valamint a kezeléssel járó komplikációk minimalizálása. A kezelés megkezdésekor mindenekelőtt fontos tisztázni, hogy súlyos vagy nem súlyos EGPA manifesztációja figyelhető-e meg, mivel súlyos EGPA során szervi vagy életet veszélyeztető állapot áll fenn.

A remisszió indukálására (3-6 hónap): az első választandó készítmény az IV metilprednizolon vagy a per os prednizon (0,5-1 mg/kg) vagy a vele ekvivalens szteroid hatóanyagok a javasolt dózisban.

Súlyos EGPA: OCS+ciklofoszfamid (szív érintettség esetén) / rituximab (korábbi ciklofoszfamid kezelés vagy gonádokat érintő toxicitás fokozott kockázata esetén) (**Grade 1B**).

Nem súlyos EGPA: OCS+ mepolizumab/benralizumab (**Grade 2B**). FVSG elsővonalban nem javasolja a rituximab kezelést csak másodvonalban és az OCS monoterápiát részesíti előnyben. Alternatív kezelésként még a következő hatóanyagok említhetők meg: metotrexát, azatioprin vagy a mikofenolát, bár ezekkel a készítményekkel történő kezelés során a rendelkezésre álló evidenciák kevésbé robusztusak.

Remisszió fenntartása (12-48 hónap): metotrexát, azatioprin, mepolizumab, benralizumab valamint a rituximab. Ciklofoszfamiddal indukált remisszió esetén indokolt egy kevésbé toxikus hatóanyagra való áttérés.

Benralizumab, mepolizumab kezeléssel elért remisszió esetében szintén javasolt a kezelés fenntartása az adott hatóanyagokkal, azonban hosszútávú hatásuk az EGPA kezelése során még nem ismert (**Grade 2C**). A benralizumab (Fasenra) készítményt 2024. októberében engedélyezték az EGPA kezelés indikációjában.

Az alkalmazott szisztémás glükokortikoid a lehető legalacsonyabb fenntartó dózisa javasolt a hosszútávú kezelés során.

Magas IgE szérumszint megemlíthető terápiás alternatívaként az omlizumab.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelése

A kérelmezett indikációban jelenleg EÜ90 20/a. ponton az alábbi hatóanyagot tartalmazó készítmények támogatottak: dexametazon (4 mg, 8 mg, 20 mg), azatioprin, metilprednizolon (4 mg, 16 mg, 32 mg, 100 mg) tabletta és metilprednizolon 40 mg oldatos injekció, hidroxiklorokin, prednizolon 5 mg tabletta.

Egyedi méltányossági támogatás keretében elérhető: mepolizumab (Nucala), és a benrolizumab (Fasenra) az adott indikációban.

Off-label: mikofenolát-mofetil, rituximab, IVIg.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-minimalizációs elemzésében a mepolizumab kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelveknek és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, azonban a mepolizumab készítmény ebben az indikációban rendszerszinten nem támogatott.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1.Relatív hatásosság

MANDARA (NCT04157348) klinikai vizsgálat

A MANDARA egy fázis III, multicentrikus, kettős-vak, randomizált, aktív kontrollált klinikai vizsgálat, amelynek fő célja a benralizumab és a mepolizumab hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása a noninferioritás igazolásának céljából. A vizsgálat 52 héten keresztül zajlott, amelyet egy nyílt kiterjesztett szakasz követett, ahol a betegek további 1 éven keresztül kaphatták a benralizumabot subcutan. A vizsgálatban felnőtt, relabált vagy refrakter állapotú EGPA-val rendelkező betegek vehettek részt, akiknél a stabilan beállított glükokortikoid terápia mellett megengedett volt az immunszuppresszáns kezelés. 140 beteget randomizáltak 1:1 arányban, 70-70 beteg került a benralizumab és a mepolizumab karokra. A benralizumab karon a betegek 30 mg készítményt, a mepolizumab karon pedig 300 mg készítményt kaptak négyhetente SC. A kiindulástól a 4. hétig, ha a BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) pontozás alapján 0 értéket kaptak a betegek, a glükokortikoid dózist fokozatosan csökkentették a standard gyakorlat szerint. BVAS>0 esetén a glükokortikoid dóziscsökkentés a vizsgáló döntése alapján mérlegelésre került. A vizsgálat nyílt fázisa jelenleg is folyamatban van. Várható befejezés 2026.03.31. A szájon keresztül szedett glükokortikoid napi átlagos dózisa (OCS) $11,02 \pm 5,25$ mg/nap volt. A betegek 23%-a szedett naponta 12 mg-ot meghaladó glükokortikoidot. Átlagos BVAS pont $2,1 \pm 3,2$ volt. A karok közötti értékek többnyire kiegyenlítettek voltak. 69 beteg fejezte be a kettős vak vizsgálati szakaszt a

benralizumab karon és 67 fő a mepolizumab karon. Ebből 66 beteg kezdte meg a nyílt vizsgálati szakaszt a benralizumab karon és 62 beteg a komparátor karon.

Eredmények:

Az elsődleges végpontokban definiált feltételek alapján a benralizumab noninferiornak bizonyult a mepolizumabbal szemben:

- Az illesztett értékek alapján a fő remisszióval rendelkező betegek aránya a 36. és a 48. héten a benralizumab karon 58% volt, míg a mepolizumab karon 56% (különbség: 1 százalékpont; 95%[CI], –14-től 17-ig; $P=0,88$ a szuperioritásra). Az eredmények alapján a benralizumab noninferior a mepolizumabbal szemben.
- A remissziót elérő betegek aránya az EULAR által definiálva a 36. és a 48. héten a benralizumab karon az illesztett értékek alapján 79% volt, míg a mepolizumab karon 74% (különbség: 5 százalékpont; 95%[CI], –7-től 18-ig). Az eredmények alapján a benralizumab noninferior a mepolizumabbal szemben.

A másodlagos végpontban definiáltak alapján a benralizumab karon a betegek 42%-a és a mepolizumab karon a betegek 36%-a ért el remissziót a 24. hétre, amely az 52. hétig megtartott volt (különbség: 6 százalékpont; 95%[CI], –9-től 20-ig).

Biztonságosság:

A benrolizumab karon a betegek 90%-a, a mepolizumab karon pedig a betegek 96%-a tapasztalt valamilyen nemkívánatos eseményt, amelyek a következők voltak: COVID-19 fertőzés (21% vs. 27%), fejfájás (17% vs. 16%), ízületi fájdalom (17% vs. 11%). Súlyos nemkívánatos esemény a mepolizumab karon 2 esetben fordult elő (prosztata rák), amely a kezelés abbahagyását eredményezte, azonban közvetlenül nem a kezeléshez köthető.

Súlyos nemkívánatos esemény a betegek 6%-nál és 13%-nál fordultak elő a benralizumab és a mepolizumab karokon. Halállal járó súlyos nemkívánatos esemény egyik karon sem fordult elő.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása a klinikai többletelőny meglétének nem igazolható volta miatt nem releváns.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés alapját képező releváns klinikai bizonyítékok a MANDARA klinikai vizsgálatból származnak.

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 benralizumab terápia alapesetben a mepolizumab terápiával kerül összevetésre.

5.2.Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező az egészségnyeresség mértékét azonosnak tekintette.

5.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a benralizumab terápia esetében definíciószerűen azonos egészségnyerességet és XXX költségeket (XXX) számszerűsít a mepolizumab komparátorral szemben az alapesetben bemutatott egy éves időtávon.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám az benralizumab terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX, XXX, XXX és XXX főre tehető.

6.2.Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a benralizumab listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, éves költsége XXX Ft. A komparátor mepolizumab listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, kezelési költsége évenként XXX Ft.

6.3.Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a benralizumab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX, XXX milliárd Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán gyógyszerköltség XXX, XXX, XXX, XXX milliárd Ft). A mepolizumab komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX illetve - XXX milliárd Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1.Orvosszakmai limitációk

A relatív hatásosságot jellemző adatok non-inferioritás igazolására tervezett vizsgálatból származnak, így a klinikai többletelőny meglete definíciószerűen nem igazolható.

A betegség ritka volta miatt a klinikai vizsgálat viszonylag kis betegszámmal történt.

Hosszútávú adatok a benralizumab által kifejtett hatásokról jelenleg nem állnak rendelkezésünkre.

Az EGPA életveszélyes manifesztációi esetén nincs adat a benralizumab alkalmazhatóságát illetően, ugyanis az életveszélyes manifesztációval rendelkező EGPA-s betegek kizárásra kerültek a MANDALA vizsgálatból.

7.2.Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a komparátor kezelés nem rendszer szinten támogatott a kérelmezett indikációban.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a költségek számításánál a gyógyszerköltséget nem a teljes fogyasztói áron vették figyelembe a kiegészítő OCS terápia esetében.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy nem tettek említést a befogadott indikációs és betegkörön túli támogatással igénybe vett gyógyszeralkalmazás kockázatáról.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az elemzés korlátait nem írták le

8. Nemzetközi kitekintés

A francia **HAS** 2024-08-30.-án kiadott közleményében nem támogatja a benralizumab alkalmazását mepolizumabot követően olyan EGPA-val rendelkező felnőtt betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak a mepolizumab készítményre.

9. Konklúzió

A relatív hatásosságot jellemző adatok noninferioritás igazolására tervezett vizsgálatból származnak, így a klinikai többletelőny megléte definíciószerűen nem igazolható.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A TéF megjegyzi, hogy a nem súlyos relapszáló vagy refrakter EGPA kiegészítő kezelésére javasolt, a remisszió elérése és fenntartása érdekében a komparátor mepolizumab rendszerszinten nem támogatott.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a benralizumab alkalmazásával XXX és azonos egészségnyeresség számszerűsített a mepolizumab komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján a mepolizumab komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A benralizumab társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen XXX eredményez a finanszírozó részére.

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

- A választott komparátor nem rendszer szinten támogatott a kérelmezett indikációban.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).