

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A Kérelem az **Ofev 100 mg lágy kapszula 60x** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul. A Kérelmező a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött támogatását kéri az alábbi, létesítésre javasolt ponton:

„Nintedanib felnőtt betegek kezelésére ajánlott szisztémás sclerosissal összefüggő interstitialis tüdőbetegség (SSc-ILD) esetén.”

Az **Ofev 100 mg lágy kapszula 60x** alkalmazási előiratban szereplő indikációja:

„Az Ofev szisztémás sclerosissal társuló interstitiális tüdőbetegség (SSc-ILD) kezelésére javasolt felnőtteknél.”

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

A SSc-ILD kezelésére nem áll rendelkezésre általánosan elfogadott, erős evidenciákkal alátámasztott standard terápia. A szakmai irányelvek által javasolt kezelés jelenleg immunszuppresszánsok off-label alkalmazása. A hazai gyakorlatban gyakrabban alkalmazott kezelések: kortikoszteroidok, azathioprin, cyclophosphamid, mikofenolát mofetil, methotrexat, rituximab és tocilizumab. A nintedanib a gyulladás és sclerosis mérséklésével csökkentheti a SSc-ILD progresszióját.

3. Komparátorválasztás

A komparátor a jelenlegi standard kezelés, a háttérterápia alkalmazása. A klinikai vizsgálatban a háttérterápia mikofenolát mofetil vagy methotrexat volt, amelyeket mindkét karon adhattak.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti, progressziót lassító hatással rendelkezik.

A hatásosságot és biztonságosságot igazoló klinikai vizsgálat a SENSICIS fázis 3-as, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálat volt, amelyben 576 SSc-ILD-ben szenvedő beteget legalább 52 héten át kezeltek nintedanibbal vagy placeboval. A vizsgálat kezdetéig tartós stabil dózisú háttérterápiában (elsősorban MMF) részesült a betegek közel fele, és a vizsgálat alatt is megengedett volt a háttérterápia.

Az elsődleges végpont az erőltetett vitálkapacitás (FVC) éves, 52 hét alatt észlelt csökkenésének üteme volt. A FVC éves csökkenése szignifikánsan, 41,0 ml-rel alacsonyabb volt a nintedanibbal kezelt betegek esetében, ami 43,8%-os relatív hatásosságnak felel meg.

A SENCIS trial közelmúltban publikált alcsoportelemzése értékeli a MMF-el előkezelt és nem kezelt betegek nintedanibre adott válaszát, és megállapítja, hogy a nintedanib mindkét betegcsoportban csökkenti azILD progresszióját, és nem észleltek heterogenitást a hatásban. A MMF-et nem kapott betegcsoportnál azonban nagyobb volt az FVC csökkenésének ütemében észlelt különbség a nintedanib- és placebo kezelt csoportok között, mint a MMF-előkezeltéknél (55,4 ml/év versus 26,3 ml/év). Azon betegek százalékos aránya, akik esetében az FVC abszolút csökkenése az 52. héten több mint 5%-kal meghaladta az előrejelzett értéket, a MMF előkezelt betegeknél mindkét kezelési csoportjában alacsonyabb volt, mint az MMF-lel nem kezeltéknél; a nintedanib-kezelt betegeknél 15%, a placebo-kezeltéknél 26%; a MMF-nel előzőleg nem kezelt betegeknél rendre 26% ill. 31% volt. Ez arra utal, hogy a nintedanib-immunszuppresszív szer kombináció előnyösen hat a progresszió mérséklésére.

A SENCIS trial kiterjesztése nyílt formában folyamatban van.

4.2. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló pivotális klinikai vizsgálatban a nintedanib hatását placeboval hasonlították össze. A vizsgálatban résztvevő betegek közel fele előzetesen komparátor standard kezelést (MMF) kapott, és állapot-rosszabbodás esetén mindkét kezelési csoportban kaphattak a betegek kiegészítő standard kezelést. A betegeket nem randomizálták a MMF-használat szerint, így a MMF tüdőfunkcióra gyakorolt hatására vonatkozóan nem vonható le következtetés.

Irányelvek ajánlásai

Az EULAR/EUSTAR 2009-es, 2016-ban megújított irányelve a SSc-ILD kezelésére elsősorban ciklofoszfamidot ajánlanak, megemlítve az akkor még evidenciával alá nem támasztott MMF alkalmazását.

A Scleroderma Algorithm Group 2018-ban publikált algoritmusában kezelésként első vonalban a mikofenolátot, másodvonalban a ciklofoszfamidot, majd rituximabot végül ASCT ill. tüdőtranszplantáció lehetőségét tünteti fel; fenntartó terápiaként MMF, azathioprin és CYC szerepel.

Európai szakértők 2020-ban publikált evidencián-alapuló konszenzus nyilatkozatukban a nintedanibot hatásosnak találták, a monoterápiás és kombinációs alkalmazásáról 100%-os ill. 95% -os volt a konszenzus.

A Szakmai Kollégium által megújított 2020-as hazai irányelv általános javaslatokat ad az ILD kezelésére. A SSc-ILD specifikus kezelésre nem tér ki, általános terápiás megfontolásként immunszuppresszív szerek adását javasolja.

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

A hosszú távú hatásosság nem ismert.

A vizsgálati elrendezés nem teszi lehetővé sem az immunterápiákkal való összehasonlítást, sem a nintedanib add-on terápiaként ill. monoterápiaként való alkalmazásának összehasonlítását.

A bőrtünetek és a vizsgált életminőség doménekben észlelt változások nem mutattak különbséget a két kezelési csoportban.

A mellékhatásprofil kedvezőtlenebb, mint amit a nintedanib IPF-vizsgálatában találtak.

A háttérterápiák alkalmazásának feltételei, adagolási módjuk nem volt meghatározva a klinikai vizsgálatban.

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. A Kérelmező a nintedanibot a standard terápiával hasonlítja össze, szisztémás sclerosissal társuló interstitialis tüdőbetegség során, felnőtt betegek kezelésében. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hónapos ciklusokban 50 éves időtávval számol.

5.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

Az Ofev készítmény és a standard terápia (SoC) hatásossági adatainak forrása a SENSISCIS klinikai vizsgálat, ezen alapul a megfigyelési időn túli kimenetek extrapolációja is. A biztonságossági, az egészséggel összefüggő életminőség adatok illetve a hasznossági adatok szintén a SENSISCIS klinikai vizsgálatból és szekunder adatforrásokból (EUSTAR) származnak, valamint szisztematikus irodalomkutatás eredményei. A SENSISCIS éretlen mortalitási adatai miatt a modellben szakirodalmi hivatkozásokat használtak fel (Sobanski et al. 2018). Az egységköltségeket hazai, finanszírozói adatbázisok alapján becsülték, míg az erőforrás-felhasználási mintázatok meghatározása hazai, finanszírozási eljárásrend alapján, valamint jelenlegi klinikai gyakorlaton és szakértői becslésen alapult.

5.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a nintedanib esetében többlet-egészségnyereséget (0,31 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a standard terápiával szemben 50 éves időtávon. A nintedanib inkrementális költség-hatékonysági ráta alapesetben XXX Ft/QALY Ft, mely az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbértéket jelentősen meghaladja. A nintedanib által elért többlet-egészségnyereség forrása a kezelést követő időszakban tapasztalható magasabb FVC% értékek; a várható többletköltségek forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés költsége.

5.4.Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A SENSICIS klinikai vizsgálatban a betegek egy része nintedanib monoterápiát kap, másik részük nintedanib terápiát háttérterápiával kombinálva, arányuk viszont nem ismert. A rendelkezésre álló OS adatok éretlenek, így az EUSTAR adatbázisban található túlélési adatokra Cox-arányos veszélymodelleket illesztettek. A vizsgálati elrendezés nem teszi lehetővé a nintedanib és az immunszuppresszáns terápiák összehasonlítását.

A hatásossági adatok alapjául szolgáló klinikai vizsgálatban rövid, 52 hetes követési idő szerepel, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 50 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költség-hatékonyságára vonatkozóan.

Rövidebb, 10 és 20 éves időtávon, hazai körülmények között sem tekinthető költség-hatékonynak az nintedanib terápia a standard terápiával szemben, a rendelkezésre álló információk alapján. Az inkrementális költség-hatékonysági ráták értéke rendre XXX Ft és XXX Ft, mely értékek jelentősen meghaladják a költség-hatékonysági küszöbértéket.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1.Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére különböző szakirodalmi forrásokat használt fel. Az epidemiológiai megközelítés alapján a teljes kezelt betegszám az első évben 66 fő, a másodikban 40 fő, a harmadik évben 51 főre tehető.

6.2.Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező által készített költségvetési hatás elemzésében a nintedanib egyhavi kezelési költsége RDI mellett, a háttérterápia figyelembevételével XXX Ft és anélkül pedig XXX Ft. A komparátor SoC háttérterápiák költségének súlyozott átlaga, egy havi kezelési ciklusra vetítve XXX Ft.

6.3.Költségvetési hatás

A Kérelmező által becsült bruttó költségvetési hatás a nintedanib esetén, a támogató döntést követő három évben XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft körül alakul. A támogató döntés nettó

költségvetési hatása alapesetben közel XXX Ft, XXX Ft, majd XXX Ft a SoC komparátorral összehasonlítva.

7. Nemzetközi kitekintés

A nemzetközi technológia-értékelő irodákban jelenleg nincs folyamatban a készítményre vonatkozó értékelés a kérelmezett indikációban. A NICE 2020 szeptemberében felfüggesztette az értékelését.

8. Konklúzió

A nintedanib hatásos terápia lehet a SSc-ILD progressziójának mérséklésére az erőltetett vitálkapacitás csökkenésének mérséklődése alapján. A kezelés nem volt jelentős hatással a bőrtünetekre és az életminőségre.

Az egészség-gazdaságtani elemzés az elsővonalas indikációra vonatkozóan vizsgálja a nintedanib költséghatékonyságát SSc-ILD-ben.

A Kérelmező elemzése alapján az Ofev készítmény a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költséghatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve hazai körülmények között, a rendelkezésre álló információk alapján, a standard terápiával szemben nem költséghatékony. A nem számszerűsíthető bizonytalanságok miatt a készítmény hazai körülmények között való alkalmazása során elérhető egészségnyeresség elmaradhat a Kérelmező becslésétől. A nintedanib befogadása esetén jelentős költségvetési kiáramlás várható.