

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Vumerity 231 mg gyomornedv-ellenálló tabletta 120x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A Kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri az alábbi, meglévő indikációs ponton (EÜ100 34.):

„Sclerosis multiplex esetén a finanszírozási eljárási rendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárási rend alapján.”

A készítmény hatóanyaga, az **L04AX09** ATC-kódú **diroximel-fumarát**, mely jelenleg nem támogatott.

A **Vumerity 231 mg gyomornedv-ellenálló tabletta 120x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Vumerity a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben (SM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
felnőtt, stabil neurológiai státusú RRSM-ben szenvedő betegek, akiknek nincs GI bts.-ük, és nem volt GI műtétjük	napi 2x473 mg diroximel-fumarát	napi 2x240 mg dimetil-fumarát	elsődleges végpont: IGISIS $\geq$ 2 GI tünetes napok száma a kezelési időtartamhoz képest

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

Rövidítés: GI- gasztrointesztinális

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban a 2018-as nemzetközi ajánlások alemtuzumab, béta-interferonok, kladribin, dimetil-fumarát, fingolimod, glatiramer acetát, natalizumab és teriflunomid adását javasolják. A szekvenciára vonatkozóan nincs egyértelmű szabályozás, azt elsősorban a terápiás megközelítés, az eszkáliciós vagy indukciós stratégia határozza meg.

Az okrelizumab, ofatumumab, ozanimod, sziponimod és ponezimod az akkori ajánlásokban még nem szerepelt, forgalomba hozatali engedélyezésük óta több európai országban támogatják a finanszírozásukat.

A dimetil-fumarát originális készítmény (Tecfidera) mellett az EMA 2021-ben engedélyezte a kérelemben szereplő diroximel-fumarátot (Vumerity) és 2022-ben februárjában 3 generikus dimetil-fumarát használatát javasolta. Az FDA a monometil-fumarát (Bafiertam) alkalmazását is engedélyezte.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a hazai finanszírozási protokoll szerint első vonalban adhatók a következő betegségmódosító terápiák: interferon- β -készítmények, glatiramer-acetát, teriflunomid, dimetil-fumarát; ill. a kezdettől súlyos és gyors lefolyású betegség esetén natalizumab, alemtuzumab, kladribin és fingolimod alkalmazható. Másodvonalban adható a fingolimod, natalizumab, alemtuzumab és kladribin. A hazai finanszírozási protokoll szabályozza az alkalmazás szekvenciáját.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a dimetil-fumarátot tekintette komparátor terápiának.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő. Komparátorként szerepelhetnek még az indikáció, hatáserősség és orális alkalmazhatóság miatt az S1P receptor modulátorok (ezek közül a fingolimod támogatott, a ponezimod támogatási kérelmének értékelése folyamatban van); és a hazai finanszírozási protokoll szerint első vonalban, orálisan adható, mérsékelt- vagy közepesen hatásos készítmények közül a teriflunomid. A jövőben komparátorok lehetnek a generikus DMF-készítmények.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A sclerosis multiplex kezelésére nincs kuratív terápia, a RSM-ben jelenleg alkalmazott betegségmódosító kezelések a relapszusok kockázatát, ill. a betegség következtében kialakuló rokkantság progresszióját csökkenthetik.

Szájon át történő alkalmazást követően a diroximel-fumarátot és a dimetil-fumarátot észterázok monometil-fumaráttá metabolizálják, majd bejutnak a szisztémás keringésbe. A diroximel-fumarát és dimetil-fumarát farmakokinetikai hasonlóságát a monometil-fumarát expozíció értékelésével igazolták, 462 mg diroximel-fumarát 240 mg dimetil-fumaráttal bioekvivalens. A bioekvivalencia alapján azonos hatásosságot feltételeznek.

A dimetil-fumarát hatásosságát két pivotális, randomizált kontrollált (DEFINE és CONFIRM) és ezen vizsgálatok nyílt kiterjesztésében (ENDORSE) elemezték, ezek eredményét is bemutatja a Kérelmező. A DEFINE vizsgálatban a dimetil-fumaráttal kezelt betegeknek klinikailag jelentős és szignifikáns csökkenés mutatkozott a placebo kezelt csoporthoz képest a két év alatt relapszáló betegek arányában, a CONFIRM vizsgálatban pedig az éves relapszus arányban. Az ENDORSE vizsgálat a hosszú távú hatásosságot igazolta.

Diroximel-fumaráttal egy fázis 3-as, kettős vak, randomizált, kontrollált vizsgálatot (EVOLVE-MS-2) végeztek, ennek nyílt kiterjesztése (EVOLVE-MS-1) folyamatban van, és elsődleges végpontként a mellékhatásokat ill. súlyos mellékhatásokat elemzi. Az EVOLVE-MS-2 vizsgálatba 504 beteget vontak be, átlagos koruk 44 év, átlagos EDSS pontszámuk 2,7 volt. Egy hetes bevezető dozírozási periódus után 5 hetes fenntartó kezelést végeztek, további 2 hetes megfigyelési periódussal.

A két hatóanyag tolerálhatóságát két, új, gasztrointesztinális tüneti értékelőskála (IGISIS és GGISIS) segítségével elemezték, amelyekkel a betegek saját maguk értékelték a gasztrontesztinális tüneteiket és panaszait. Az elsődleges végpont a 2-es erősségű gasztrontesztinális tünetes napok száma ill. aránya volt. Az ISIS skálán ≥ 2 tüneti intenzitási pontszámmal értékelt napok előfordulása szignifikánsan alacsonyabb volt a diroximel-fumarát karon, mint a dimetil-fumarát karon (1,4 nap versus 2,6 nap). A GGISIS értékelőskálával hasonló eredményeket kaptak.

4.2. Relatív hatásosság

A diroximel-fumarát és dimetil-fumarát bioekvivalenciája alapján a két hatóanyag hatásossága megegyező. Kevés direkt összehasonlító vizsgálat készült az egyes hasonló hatásereőségű DMT-ák relatív hatásosságáról. Indirekt összehasonlítások, network metaanalízisek, valamint nemzeti és nemzetközi obszervációs vizsgálatok eredményei, regiszterek adatai alapján a fingolimod és a dimetil-fumarát hatásosságát általában összevethetőnek találták, a teriflunomid kevésbé volt hatásos a fingolimodnál és dimetil-fumarátnál; és a dimetil-fumarátot hagyták el gyakrabban mellékhatások miatt.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ECTRIMS/EAN 2018-as közös irányelve minden EU-ban engedélyezett MS-gyógyszer adását javasolja, a szekvenciákat, kezelési stratégiákat, ill. mellékhatásokat tárgyalja. Az irányelv megjelenése idején az okrelizumab, az ofatumumab, valamint az ozanimod, siponimod és ponezimod még nem volt engedélyezett.

Az AAN 2018-as irányelve is a kezelési stratégiákat, vizsgálati eredményeket mutatja be.

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, melyben a diroximel-fumarát terápia a dimetil-fumarát kezeléssel kerül összevetésre, relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő felnőtt betegek esetében. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés éves ciklusokban, 62 éves időtávon számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A kiindulási populációs jellemzők a dimetil-fumarát esetében a DEFINE és CONFIRM vizsgálatok kombinált populációján alapultak, a diroximel-fumarát esetében pedig összhangban vannak az EVOLVE-MS-1 vizsgálat jellemzőivel. A betegség progressziójának bemutatására három, egymástól független átmeneti valószínűség mátrixot alkalmaznak.

Az alkalmazott relapszus ráták forrása a NICE TA527 technológiaértékelési útmutató és a Patzold et al. szekunder adatforrás. A hasznossági adatok az EVOLVE-MS-1 vizsgálat EQ-5D-5L és SF-12 kérdőíves felméréséből, illetve szekunder adatforrásokból származnak. A biztonságossági adatok a TA624 alapján kerültek bevonásra. Az erőforrás-felhasználási mintázatok forrása a járóbeteg és fekvőbeteg eljárástörzsek (OENO kézikönyv és HBCS súlyszám forintértékek), illetve szekunder adatforrások és a Kérelmező saját becslései. A további gyógyszeres kezelések egységköltségeinek meghatározása a 2022. februári PUPHA alapján történt.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a diroximel-fumarát terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,102 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a dimetil-fumarát komparátorral szemben, az alapesetben bemutatott 62 éves időtávon. A diroximel-fumarát terápia alapesetben számított ICER értéke (XXX Ft/QALY) a TEM érték alapján, az egy főre jutó GDP értékének másfélszereséből képzett *küszöbérték felett van*. A költséghatékonyság igazolásához szükséges árcsökkentés mértéke XXX% lenne. A diroximel-fumarát terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az alacsonyabb kezelés megszakítási arány. A várható többlet-költségek szintén erre vezethetők vissza, mert a betegek hosszabb időt töltenek az EDSS<7 egészségi állapotokban, így nem kerülnek át annyian a kezelés nélküli alkohorszba.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A várható betegszámok meghatározása NEAK forgalmi adatok alapján történt (MAT betegszámok). A Kérelmező becslése szerint, 32%-55%-65%-68%-os piaci felfutás mellett, a befogadó döntést követő négy évre rendre 580, 1 100, 1 400 és 1 600 fő kezelése várható a kérelmezett terápiával.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

2. táblázat: A diroximel-fumarát és a dimetil-fumarát gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Éves terápiás költség
Vumerity 231 mg 120x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Tecfidera 240 mg 56x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a publikus gyógyszertörzs, illetve a Kérelmező saját becslései. Az adagolásra vonatkozó információk az alkalmazási előírásokból származnak.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a becsült költségvetési hatást a támogató döntést követő első 4 évre számszerűsítette. A diroximel-fumarát terápia *bruttó költségvetési hatása* támogatotti áron számolva, a finanszírozás első négy évében rendre *XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft*. A *nettó* költségvetési hatás *XXX, XXX, XXX, valamint XXX Ft*, tehát a kérelmezett terápia támogatásba vétele listaáron számítva 4 évre mintegy XXX Ft-os költség *megtakarítással járna*.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A DRF és DMF közös aktív metabolitjának hasonló farmakokinetikai tulajdonságai alapján feltételezhető, hogy a két vegyület hasonló hatásosságú, azonban a klinikai egyenértékűséget bizonyító vizsgálati eredmények még nem állnak rendelkezésre, a várható értékelési dátum 2022 2. negyedév. A DRF és DMF biztonságosságát és tolerabilitását 5 hetes rövid távú vizsgálatban hasonlították össze és az eredményeket hosszú távra extrapolálták; a hosszú távú eredmények még nem állnak rendelkezésre.

Az EVOLVE-MS-2 vizsgálat új PRO mérőeszközöket használ, ezek alkalmazásáról [validálás, az elektronikus napló adatainak, adathiányainak értékelése, interpretálása, a minimális klinikailag jelentős különbség (minimal clinically important difference-t, MCID) definiálása] kevés információ áll rendelkezésre. Az vizsgálat adaptív vizsgálati design-nal készült, ezzel nem konzisztens az elsődleges végpont megválasztása. A GI tünetek előfordulásában észlelt csekély különbség klinikai relevanciája kérdéses.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A komparátorként alkalmazott Tecfidera 240 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula készítmény esetében támogatásvolumen szerződés van érvényben 2022. december 31-ig, így a tényleges nettó ár eltérhet a publikus listaártól, mely csak a finanszírozó számára ismert. Az azonosított limitáció az elemzés keretében jól számszerűsíthető, hatása valószínűleg jelentős.

2022. február 22-én az EMA három Tecfidera generikumot hagyott jóvá, így hamarosan ezek is komparátorként szerepelhetnek. **A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet,** hogy a Ponvory (ponezimod, ATC kód: L04AA50) gyógyszerkészítmény támogatási kérelmének elbírálása a jelen szakvélemény összeállításának időszakában is folyamatban van. Ezért a TéF megvizsgálta a komparátor készítmény árcsökkentésének hatását a költséghatékonysági eredményekre (lásd 14. táblázat).

A hatásosságban mutatókozó ekvivalencia igazolására irányuló klinikai bizonyítékok alapján felmerül, hogy az egészség-gazdaságtani elemzés választott típusa nem megfelelő, alapesetben költség-minimalizációs elemzés is indokolható lenne.

Az elemzés éves ciklusokban 62 éves időtávval számol, ami a betegkör 38 éves korban várható hátralévő átlagos élettartamát (38,68 év) is figyelembe véve az élethosszig tartó időtartamot is meghaladja. Az időtáv hatását a költséghatékonysági eredményekre a 6. táblázatban számszerűsítettük.

A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan. Az azonosított limitáció az elemzés keretében nem számszerűsíthető, hatása valószínűleg nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A skót SMC HTA iroda egy rövidített beadvány értékelése alapján befogadásra javasolja. Véleményük alapján a diroximel-fumarát választékbővítő megoldás lehet az adott terápiás osztályban. Továbbá ez az ajánlás csak egy jóváhagyott NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS) megállapodás keretében érvényes, amely biztosítja a döntés alapjául szolgáló költséghatékonysági eredményeket, vagy a PAS/listaárat, amely ezzel egyenértékű vagy alacsonyabb.

Az NCPE nem javasolja befogadásra a kérelmezett listaáron.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a diroximel-fumarát a dimetil-fumaráttal bioekvivalens, így várhatóan hatásossága hasonló, ugyanakkor kevesebb gasztrointesztinális mellékhatást okoz.

A Kérelmező elemzése alapján a Vumerity 231 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula készítmény a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költséghatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve, hazai körülmények között, a rendelkezésre álló információk alapján, a dimetil-fumarát komparátorral szemben, a kérelmezett listaáron *nem költséghatékony*. A nem számszerűsíthető bizonytalanságok miatt a készítmény hazai körülmények között való alkalmazása során elérhető egészségnyereség elmaradhat a Kérelmező becslésétől. A kérelmezett terápia befogadása esetén költségvetési *megtakarítás* várható. Azonban négy éves időtávon összesítve, a komparátor *XXX%-nál* nagyobb árkedvezménye esetén már támogatáskiáramlás jelentkezne a TÉF számításai szerint.

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

- a Tecfidera 240 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula készítmény esetében támogatásvolumen szerződés van érvényben
- a GI tünetek méréséhez használt eszközök újszerűsége (MID kérdése még nem tisztázott)