

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Zolgensma 2 x 1013 vektorgenom/ml oldatos infúzió készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelem a nevezett termék támogatását a következő kategóriák szerint kéri:

- támogatási érték nélküli,
- közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerként speciális támogatási technika megjelölésével, tételes elszámolás szerinti támogatását kéri a következő, létesítésre javasolt indikációs ponton:

„- olyan, 5q spinalis muscularis atrophiaiban (SMA) szenvedő betegek kezelésére, akik biallélus SMN1-gén mutációval rendelkeznek, és akiknél 1-es típusú SMA klinikai diagnózisát állították fel, vagy

- olyan, 5q SMA-ban szenvedő betegek kezelésére, akik biallélus SMN1-gén mutációval és legfeljebb 3 SMN2 gén kópiával rendelkeznek”

A készítmény hatóanyaga, az M09AX09 ATC-kódú onasemnogen abeparvovek, mely nem támogatott.

A Zolgensma 2 x 1013 vektorgenom/ml oldatos infúzió készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

„A Zolgensma javallott:

- olyan, 5q spinalis muscularis atrophiaiban (SMA) szenvedő betegek kezelésére, akik biallélus SMN1-gén mutációval rendelkeznek, és akiknél 1-es típusú SMA klinikai diagnózisát állították fel, vagy

- olyan, 5q SMA-ban szenvedő betegek kezelésére, akik biallélus SMN1-gén mutációval és legfeljebb 3 SMN2 gén kópiával rendelkeznek.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	5q spinalis muscularis atrophiaiban (SMA) szenvedő betegek, akik biallélus SMN1-gén mutációval rendelkeznek, és akiknél 1-es típusú SMA klinikai diagnózisát	1,1 × 1014 vg/ttkg névleges dózisú onasemnogén abeparvovek, intravénásan (+Az infúzió előtt és után immunmodulációs kezelés alkalmazandó)	betegségmódosító terápiák (egyeti méltányossági eljárásban) szupportív kezelések (rendszerszintű támogatással)	túlélés, eseménymentes túlélés, mozgásfejlődési mérföldkövek elérése, életminőség, biztonságosság

	állították fel, vagy - olyan, 5q SMA-ban szenvető betegek, akik biallélikus SMN1-gén mutációval és legfeljebb 3 SMN2 gén kópiával rendelkeznek			
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	5q spinalis muscularis atrophiában (SMA) szenvető betegek, akik biallélikus SMN1-gén mutációval rendelkeznek, és akiknél 1- es típusú SMA klinikai diagnózisát állították fel, vagy - olyan, 5q SMA-ban szenvető betegek, akik biallélikus SMN1-gén mutációval és legfeljebb 3 SMN2 gén kópiával rendelkeznek	Zolgensma egyszeri dózisú kezelés	egyszerű klinikai vizsgálatok; indirekt összehasonlítások: nuszinerszen	túlélés, eseménymentes túlélés, mozgásfejlődési mérőföldkövek elérése, életminőség, biztonságosság
Egészség- gazdaságtani elemzésben szereplő	5q spinalis muscularis atrophiában (SMA) szenvető betegek, akik biallélikus SMN1-gén mutációval rendelkeznek, és akiknél 1- es típusú SMA klinikai diagnózisát állították fel, vagy - olyan, 5q SMA-ban	Zolgensma kezelés az alkalmazási előírás szerinti adagban	nuszinerszen	túlélés, eseménymentes túlélés, motoros fejlődési mérőföldkö elérése

	szenvető betegek, akik biallyikus SMN1-gén mutációval és legfeljebb 3 SMN2 gén kópiával rendelkező			
--	--	--	--	--

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az SMA ellátása szupportív és betegségmódosító kezelésekből (DMT) áll. A szupportív ellátás multidiszciplináris kezelést és gondozást, fejlesztést foglal magába. A betegségmódosító terápiák közé tartozik a nusinerszen, risdiplam, **onaszemnogén abeparvovek**.

Az UpToDate szakértői portál legfrissebb szakirodalom-áttekintése alapján a nem lélegeztetőgép-függő SMA-s csecsemők és nagyon kisgyermek számára a DMT-kezelés javasolt nusinerszen, onaszemnogén abeparvovek vagy risdiplam alkalmazásával, amennyiben rendelkezésre áll (Grade 1B). Idősebb gyermekek (≥ 2 éves kor) és az SMA mérsékelt tüneteivel rendelkező felnőttek esetében nusinerszen vagy risdiplam kezelés javasolt (Grade 2C). Az onaszemnogén abeparvovec hatásossága ≥ 2 éves gyermekek esetében nem ismert.

A DMT kezelések közötti választás egyénre szabottan, a gyógyszerköltség, az elérhetőség, a mellékhatásprofil, az alkalmazás terhe, valamint a beteg preferenciái alapján történik.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg rendszerszinten támogatott betegségmódosító terápia nem érhető el. A kérelmezett indikációban jelenleg egyedi méltányossági eljárás keretében érhető el terápia (Spinraza, Zolgensma).

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében az onaszemnogén abeparvovek+BSC terápiát a nusinerszen+BSC és BSC terápiákkal hasonlította össze.

A kérelmezett indikációban a betegségmódosító terápiák jelenleg csak egyedi méltányossági eljárás keretében érhetőek el, rendszerszintű támogatással nem rendelkeznek, ami következményesen limitációt jelent a nusinerszen komparátorként való választását tekintve.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A kérelmezett készítménnyel nyílt elrendezésű, egykarú, fázis I és fázis III vizsgálatok eredményei állnak rendelkezésre, amelyek a relatív hatásosság értékelését nem teszik lehetővé.

Az engedélyezett betegségmódosító terápiák relatív hatásosságát direkt összehasonlító vizsgálatban nem értékelték.

A Kérelmező a relatív hatásosság bemutatására egy publikált és egy nem publikált indirekt összehasonlítást nyújtott be.

Dabbous et al, által publikált indirekt összehasonlításban az onaszemnogén abeparvovek fázis I-es nyílt, egykarú vizsgálata (START vizsgálat, AVXS-101-CL-101; NCT02122952) és a nuszinerszen terápia fázis III, kettősvak, sham-kontrollos (ENDEAR; NCT02193074) vizsgálata került bevonásra. Az indirekt összevetést frequentista és Bayesian megközelítés alkalmazásával végezték.

Főbb hatásossági eredmények:

A túlélési eredmények: a START vizsgálatban a betegek 100%-a túlélte az utolsó vizitig, míg a nuszinerszen esetén 84%.

Az NNT az egy további halál elkerülésére vonatkozóan az onaszemnogén abeparvovek alkalmazásával a nuszinerszen helyett 6,2.

A halálozás elkerülésének valószínűsége $RR = 1,2$, azaz az onaszemnogén abeparvovek esetén 20%-kal magasabb, mint nuszinerszen esetén: Az esemény-mentes túlélés az onaszemnogén abeparvovek esetén 100% volt és 61% a nuszinerszen esetén.

Az NNT 2,6-nak adódott, az $RR: 1,6$.

Az eredmények hasonlóak voltak a Bayes-féle megközelítéssel is.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a fázis I-es START és a fázis III-as STRIVE-US egykarú vizsgálatok kerültek felhasználásra.

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 az onaszemnogén abeparvovek terápia alapesetben nusinersen, illetve BSC kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 éves ciklusokban 100 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (0 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, START és STRIVE-US vizsgálatok kombinált mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai karonként releváns klinikai vizsgálatokból, a hasznossági adatok szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból vagy becslésből származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az onaszemnogén abeparvovek terápia esetében többlet-egészségnyereséget (8,39 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a nuszinerszen komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 100 éves időtávon. Ennek megfelelően az onaszemnogén abeparvovek terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP 5,83x meghatározott küszöbértéke (45 654 675 Ft/QALY).

Az onaszemnogén abeparvovek terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a normális fejlődés állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően az onaszemnogén abeparvovek gyógyszer akvizíciós költségei.

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 onaszemnogén abeparvovek terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 8, 8, 8 és 8 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az onaszemnogén abeparvovek listaáron számított kiszerezéskénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, kúraköltsége ezzel azonos. A komparátor nuszinerszen esetén nincs ismert gyógyszeres terápiás költség. A Kérelmező becslése alapján az éves terápiás költség XXX Ft, mely a második évtől XXX Ft-ra mérséklődik.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az onaszemnogén abeparvovek terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX – XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Befogadott komparátor hiányában a nettó támogatáskiáramlás azonos a bruttóval.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A kérelmezett indikációban a betegségmódosító terápiák jelenleg csak egyedi méltányossági eljárás keretében érhetőek el, rendszerszintű támogatással nem rendelkeznek, ami következményesen limitálja a komparátorválasztást is.

A kérelmezett készítmény hatásosságát és biztonságosságát egykarú, nyílt elrendezésű vizsgálatokban értékelték.

A relatív hatásossági adatok indirekt összehasonlításból származnak, az összevetésbe bevont vizsgálatok heterogének a metodikát, populációt, követési időtartamot tekintve. A közös kontroll kar hiánya, az egykarú vizsgálatok bevonása az indirekt elemzésbe a konklúzió bizonytalanságát növelik.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a hosszútávú extrapoláció jelentős bizonytalanságot emel be a modellbe. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az extrapoláció egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a megjelölt elsődleges komparátor jelenleg nem támogatott hazánkban. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a komparátor egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az elemzés a hatásossági adatok naív összevetésén alapszik. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a hatásossági inputok

minősége egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE, a skót SMC, francia HAS, kanadai CDA-AMC technológiaértékelő irodák publikus oldalain elérhető értékelések alapján, a kérelmezett technológia támogatott, illetve támogatása javasolt a HTA által az adott országokban, meghatározott kritériumok szerint. A kritériumok közt az SMA típus szerinti korlátozás, árcsökkentés szerepel, valamint a francia értékelés a multidiscplináris team általi case by case döntést javasol a kezelésről.

9. Konklúzió

A megjelölt indikációban nincs rendszerszinten támogatott betegségmódosító kezelési alternatíva. Az SMA betegségmódosító terápiás lehetőségei csak méltányossági eljárás keretében érhetőek el.

A kérelmezett terápia feltételes engedéllyel rendelkező, orphan készítmény.

A kérelmezett technológia hatásosságát és biztonságosságát egykarú klinikai vizsgálatokban értékelték, amely a relatív hatásosság megítélését nem teszi lehetővé.

Az elemzés elsődleges komparátora nem felel meg az egészség-gazdaságtani irányelv szerinti feltételeknek, azaz nem rendelkezik rendszerszintű támogatással.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az onaszemnogén abeparvovek alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a nuszinerszen komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a nuszinerszen komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A Zolgesma társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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

- Bizonytalan hosszútávú eredményesség
- Hibás komparátor választás
- Alacsony minőségű inputadatok

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