

Nyilvános összefoglaló

A kérelem a **Jyseleca 100 mg és 200 mg filmdobozok** készítmények társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő meglévő tételes ponton:

2/a.

Felnőttkori súlyos (18 éves kor felett, Mayo score ≥ 9) colitis ulcerosa kezelésére, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján,

amennyiben adekvát immunszuppresszió mellett (legalább 2 mg/ttkg vagy a legnagyobb tolerálható dózisú azathioprin) igazolt szisztémás szteroidfüggőség (3 hónapon túl szisztémásan ≥ 10 mg/nap prednisolon ekvivalens dózis) esetén a szteroid adagjának csökkenésekor relapszus (endoszkópos Mayo subscore ≥ 2) igazolható,

vagy 3 hónapon át tartó adekvát hagyományos (szteroid indukciós, majd 3 hónapos fenntartó immunszuppresszív) kezelésre nem reagáló súlyos betegségformában (Mayo score > 9 és endoszkópos Mayo subscore ≥ 2), három hónapig, ezt követően kizárólag megfelelő válaszkészség esetén (Mayo score minimum 3 pontos csökkenése).

Folyamatos, egy éven túli kezelés alatt álló betegek esetén a betegség súlyosságát legkésőbb 12 havonta újra szükséges értékelni, tartós (legalább 6 hónapja tartó), stabil remisszió esetén a kezelés felfüggeszthető.

Akut lefolyású, fulmináns forma, fenyegető colectomia esetén a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendelet alapján adható.

A készítmény hatóanyaga, az L04AA45 ATC-kódú **filgotinib-maleát**, mely **jelenleg nem támogatott**.

A **Jyseleca 200 mg filmdobozok** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Colitis ulcerosa

A Jyseleca a közepesen súlyos és súlyos fokú aktív colitis ulcerosa kezelésére javallott azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, akiknél a terápiás válasz megszűnt vagy akiknél intolerancia áll fenn a biológiai hatóanyaggal szemben.

Rheumatoid arthritis

A Jyseleca közepesen súlyos és súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő olyan felnőttek kezelésére javallott, akik nem reagáltak megfelelően, vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerre (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs). A Jyseleca monoterápiaként vagy metotrexáttal (MTX) kombinációban alkalmazható.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Súlyos, hagyományos kezelésre nem reagáló colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegek második és többbedvonalas biológiai terápiás /célzott kezelése	filgotinib 200 mg napi 1x per os*	tofacitinib: 8 hétig 10 mg per os napi 1x, ezt követően napi 1x 5 vagy 10 mg per os fenntartó kezelés usztekinumab: ~6mg/ttkg i.v. majd 90 mg s.c. 8 hét múlva, majd 8 vagy 12 hetente	EBS/MCS remisszió és klinikai válasz a 10. héten, endoszkópos lelet javulása, remissziót/választ megtartó betegek aránya
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	A kérelmezett indikációnál tágabb, a SELECTION vizsgálat biológiai kezelésben korábban sikertelenül részesült betegeinek alcsoportja	filgotinib 200 mg napi 1x per os	SELECTION vizsgálat: placebó	EBS remisszió a 10. héten, remissziót megtartó betegek aránya az 58. héten
			NMA: tofacitinib, usztekinumab	MCS remisszió és válasz, endoszkópos válasz
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	A SELECTION vizsgálat biológiai kezelésben korábban részesült betegeinek alcsoportja	filgotinib 100 mg vagy 200 mg napi 1x per os	tofacitinib: 8 hétig 10 mg per os napi 1x, ezt követően napi 1x 5 vagy 10 mg per os fenntartó kezelés usztekinumab: ~6mg/ttkg i.v. majd 90 mg s.c. 8 hét múlva, majd 8 vagy 12 hetente	QALY: MCS remisszió a 10. héten (NMA-ból), biztonságosság, injekciós reakciók

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján. MCS: Mayo clinical score: endoszkópos pontszám+ rektális vérzés + székletszám +klinikus értékelése alpontszámok; EBS: endoszkópos pontszám+ rektális vérzés + székletszám alpontszámok. *csökkent vesefunkció esetén a dózis csökkenthető napi 1x 100 mg-ra.

1. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

1.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A súlyos, hagyományos kezelésre és legalább egy biológiai kezelésre (általában infliximab vagy adalimumab, bizonyos esetekben vedolizumab) nem reagáló colitis ulcerosa biológiai / célzott kezelésére az alábbi hatóanyagok adhatók:

- TNF-gátló: golimumab,
- IL-12/23-gátló: usztekinumab,
- $\alpha\beta_7$ -integrin gátló: vedolizumab,
- JAK-gátlók: tofacitinib, upadacitinib és filgotinib
- SP1-receptor modulátor: ozanimod

1.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az alábbi biológiai / célzott terápiák érhetők el a 2/a tételes ponton támogatott formában: infliximab, usztekimumab, vedolizumab, tofacitinib.

A gyulladásos betegségek, így a colitis ulcerosa kezelésére új kiemelt támogatású indikációs pontok jöttek létre, az EÜ100 77/a1 ponton az adalimumab, Az EÜ100 77/a2 ponton az adalimumab mellett a golimumab is olyan támogatott hatóanyagok, melyek az alkalmazási előírásuk szerint adhatók colitis ulcerosában.

A colitis ulcerosa finanszírozási eljárásrendje és a NEAK tételes elszámoláshoz tartozó intézményi tájékoztatója szerint első választandó biológiai kezelés az infliximab vagy az adalimumab, második biológiai / célzott kezelésként usztekimumab, vedolizumab vagy tofacitinib adható. A vedolizumab bizonyos esetekben első biológiai kezelésként is választható.

A TÉF felhívja a figyelmet, hogy a JAK-gátlók esetében az EMA biztonságossági figyelmeztetést adott ki 2023 januárjában, az emelkedett kardiovaszkuláris, thrombembóliás, súlyos fertőzés- és daganatos rizikó miatt. Ezek a hatóanyagok a bizottsági döntést követően az alábbi kondíciók fennállása esetén csak azon betegeknek javasolhatók, akiknél más kezelési alternatíva nem jön szóba, illetve mérlegelendő a dózis csökkentése: 65 évesnél idősebb életkor, emelkedett kardiovaszkuláris rizikó, pozitív dohányzási anamnézis, emelkedett daganatképződési kockázattal bíró betegek.

A TÉF felhívja a figyelmet, hogy a kérelmezett indikációban az ozanimod (Zeposia) kérelmének elbírálása folyamatban van (AT011/438/2022).

2. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a tofacitinib kezelés az elsődleges komparátor terápia, emellett másodlagos komparátorként vizsgálható az usztekimumabbal szemben is a filgotinib költséghatékonysága.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

Az EMA biztonságossági figyelmeztetésének tükrében az elsődleges komparátorként megjelölt tofacitinib tekinthető az elemzés fő komparátorának, a terápiás paletta várható átrendeződése miatt az usztekimumab vélhetően kevésbé releváns. A szintén JAK-gátló upadacitinib esetében colitis ulcerosa indikációban támogatásba vételi eljárás nem indult.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

3.1. Hatásosság

A naponta egyszer alkalmazott 100 mg vagy 200 mg filgotinib hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős-vak, placebokontrolllos, kombinált fázis IIb/III-as vizsgálatban (SELECTION) értékelték közepesen súlyos és súlyos aktív colitis ulcerosában (Mayo pontszám: 6–12) szenvedő betegek körében.

A SELECTION vizsgálat három al-vizsgálatból tevődött össze, az indukciós szakaszban külön vizsgálták a biológiai kezelésben korábban nem részesült betegeket, és azokat, akik esetében

korábbi TNF-gátló vagy vedolizumab kezelés hatástalannak bizonyult, vagy intoleránsak voltak rá. A 10. héten a betegeket újra randomizálták 100/200 mg filgotinib vs. placebo fenntartó kezelésre, melyet a vizsgálat 58. hetén értékelték.

Az indukciós vizsgálatok elsődleges hatásossági végpontja a klinikai (EBS) remissziót elérő betegek aránya volt a 10. héten (0 vagy 1 endoszkópos alpontszám, 0 rectalis vérzés alpontszám és a széklet gyakorisági alpontszám legalább egy pontos csökkenése a kiinduláshoz képest, a 0 vagy 1 alpontszám elérésével). A legfontosabb másodlagos hatásossági végpontok között szerepelt a MCS (Mayo Clinical Score) remisszió (teljes Mayo score ≤ 2 , és egyik alpontszám sem ≥ 1), az endoszkópos remisszió és a szövettani remisszió a 10. héten.

A 100 mg-os filgotinib nem volt szignifikánsan hatásosabb a placebónál, így alább a 200 mg filgotinib vs. placebo kezelés eredményeit ismertetjük a kérelmezett indikációnak megfeleltethető, korábban biológiai kezelésben részesült betegek körében.

- Az indukciós szakaszban a korábban biológiai kezelésben részesült betegek 11,5%-a érte el a klinikai remissziót a placebo kar betegeinek 4,2%-ával szemben (n=262 vs. 142). Különbség: 7,2% [95%CI: 1,6%; 12,8%], p=0,0103.
- Az MCS remissziót a betegek 9,5%-a vs. 4,2%-a érte el, különbség 5,3% [95%CI: -0,1%; 10,7%]; p=0,0393.
- Hisztológiai remissziót 19,8% vs. 8,5% ért el, különbség: 11,4% [95%CI: 4,2%; 18,6%]; p=0,0019.
- Az endoszkópos remisszióban a különbség nem volt szignifikáns.
- Az MCS választ elérő betegek aránya 53,1% vs. 17,6% volt.

A fenntartó szakaszt vizsgáló 47 hetes vizsgálatban összesen 558 beteg vett részt, közülük 238-an voltak korábban biológiai kezelésben részesült betegek. Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik elérték a klinikai remissziót az 58. hétre.

A fenntartó szakaszban a statisztikai tesztelés ereje nem terjedt ki a biológiai kezelésben korábban részesült betegek alcsoportjára, de számszerűleg a 200 mg filgotinib kedvezőbb eredményeket mutatott, mint a placebo. Klinikai remisszió: 23,9% vs. 4,5%, tartós klinikai remisszió (remisszió a 10. és az 58. héten is): 12,0% vs. 3,2%, 6 hónapos szteroid-mentes remisszió: 14,3% vs. 4,0%.

A kezelés biztonságossági profilja hasonló volt a rheumatoid arthritisben megfigyelthez, általában a nemkívánatos események előfordulása a filgotinib és a placebo karokon hasonló volt.

A betegek életminősége a feltáró végpontként értékelt életminőségi mutatók alapján számszerűleg javult a filgotinib kezelés hatására.

A vizsgálat hosszútávú nyílt kiterjesztéses szakasza (SELECTION LTE, NCT02914535) folyamatban van, várható befejezés: 2026.

3.2. Relatív hatásosság

A relatív hatásosságot jellemző adatok egy a Kérelmező által készített, nem publikált, szisztematikus irodalomkereséssel alátámasztott hálózatos metaanalízisből származnak

(NMA). Az NMA a korábban biológiai kezelésben részesült betegek alcsoportját külön vizsgálja.

A tofacitinib esetében az OCTAVE 1-2 és OCTAVE SUSTAIN vizsgálatok eredményei, az usztekinumab esetében pedig a UNIFI vizsgálat eredményei kerültek beépítésre az NMA-ba.

Az NMA-ban vizsgált végpontokon (MCS remisszió és válasz, endoszkópos remisszió és nyálkahártya gyógyulás) a filgotinib a tofacitinibhez és az usztekinumabhoz képest bizonyos esetekben számszerűleg előnyösebbnek bizonyult (MCS remisszió), míg más végpontokon számszerűleg a 10mg-os dózisú tofacitinib mutatkozott előnyösebbnek (endoszkópos remisszió).

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a filgotinib esetében statisztikailag szignifikáns előny vagy hátrány egyik komparátorral szemben sem igazolódott, így a klinikai többletelőny megléte nem igazolható.

Az egy relapszus elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai miatt nem megvalósítható.

3.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A TéF felhívja a figyelmet, hogy az egészség-gazdaságtani elemzésben a 100 mg-os filgotinib dózis is szerepel, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében.

Az egészség-gazdaságtani elemzésbe a 4.2. pontban bemutatott NMA-ból kerültek beépítésre a modellbe a remisszió abszolút százalékos valószínűségei, a biztonságosság jellemzésére a súlyos fertőzések előfordulási arányai, és bizonyos esetben a kezelés megszakításának arányai.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a beadványhoz mellékelt NMA report csak a hatásossági paraméterek bemutatására terjedt ki, a súlyos fertőzések és a kezelés megszakításának arányai nem kerültek bemutatásra.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók előfordulási arányait a klinikai vizsgálatok publikációiból vagy a HTA-beadványokból származtatták az elemzés készítői.

A műtéti szövődmények arányai brit betegellátási statisztikákat feldolgozó tanulmányokból származnak.

A modellben a hasznosság-értékek alapesetben a SELECTION vizsgálatban felvett EQ-5D adatokon alapulnak.

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: A filgotinib gyógyszerkészítményének költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Éves terápiás költség
Jyseleca 100 mg filmtabletta, 30x (filgotinib)*	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Jyseleca 200 mg filmtabletta, 30x (filgotinib)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Xeljanz 5 mg filmtabletta, 56x buboréksomagolásban (tofacinib)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a filgotinib terápia alapesetben tofacitinib terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 10 hetes ciklusokban 30 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (43 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, SELECTION vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy Az EMA biztonságossági figyelmeztetésének tükrében az elsődleges komparátorként megjelölt tofacitinib tekinthető az elemzés fő komparátorának, a terápiás paletta várható átrendeződése miatt az usztekinumab vélhetően kevésbé releváns.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a filgotinib, és a tofacitinibet, valamint az usztekinumab hatóanyagokat összevető NMA vizsgálat, valamint a SELECITON vizsgálatokból, a hasznossági adatok az utóbbi vizsgálatból, valamint EQ-5D adatokon és az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a filgotinib terápia esetében alacsonyabb egészségnyereséget (-0,0244 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a tofacitinib komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon a Jyseleca 100 mg kiszerelés esetében. A Jyseleca 200 mg kiszerelés vizsgálatakor pedig többlet egészségnyereséget (0,0104 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a tofacitinib komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon.

A filgotinib hatóanyagú Jyseleca 100 mg kiszerelés esetében a Kérelmező alacsonyabb QALY és költségmegtakarítás mellett költséghatékony is lehet a tofacinibbel szemben, azonban a negatív TEM miatt a küszöbérték nem határozható meg. Az elemzés eredményei alapján ugyanakkor a tofacinib esetén meghatározható a TEM (0,002), így a vonatkozó költséghatékonysági küszöbérték az egy főre jutó GDP másfélszerese, mely alapján a tofacinib

nem tekinthető költséghatékonyak az filgotinibbel szemben, ebből kifolyólag az filgotinib költséghatékony terápiának tekinthető az elemzés eredményei alapján a tofacitinib komparátorral összehasonlítva.

A Jyseleca 200 mg kiszerelés tekintetében az irányadó költséghatékonyági küszöbérték az egy főre jutó GDP 1,5-szerese, azaz 8 515 887 Ft / QALY lenne. Ezáltal a kérelmezett készítmény a releváns küszöbérték alatt lenne.

A filgotinib terápia által elért egészségvesztés/többlet-egészségnyereség forrása döntően a remissziót elérő betegek aránya; a várható megtakarítások/többletköltségek forrása pedig döntően a filgotinib gyógyszer akvizíciós költségei.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a várható betegszám becslésére egy finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a filgotinib terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 28, 83, 148 és 218 főre tehető. A Kérelmező azzal a feltételezéssel élt, hogy a csökkent vesefunkció miatt 100 mg-os filgotinib kezelést igénylő betegek aránya állandó, a teljes filgotinib-betegszám 20%-a. A piaci részesedések becslése során a Kérelmező a betegek 90%-át a tofacitinib kezelésről tervezi elvonni, 10%-át pedig az usztekinumab kezelésről.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Jyseleca listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft. A SELECTION vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A komparátor tofacitinib gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft.

5.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a filgotinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A tofacitinib, usztekinumab, komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

A **Technológia-értékelő főosztály megjegyzi**, hogy az usztekinumabbal fel nem merülő biztonságossági aggályok miatt a költségvetési hatás vizsgálatok a releváns komparátor a tofacinib készítmény lenne. A tofacinibbel összehasonlítva a filgotinib készítményt a Kérelmező által beadott költségvetési hatás elemzés alapján az usztekinumab költségeit nem számolva a nettó költségvetési hatás a befogadást követő 4 évre XXX, XXX, XXX és XXX forint lenne.

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. Orvosszakmai limitációk

A filgotinib esetében a bemutatott indirekt összehasonlításban statisztikailag szignifikáns előny vagy hátrány a tofacitinib és usztekinumab komparátorokkal szemben nem igazolódott a hatásossági végpontok tekintetében, így a klinikai többletelőny megléte nem igazolható.

A tofacitinib biztonságossági felülvizsgálata során azonosított kockázatok következtében az EMA a JAK-gátlókat csoportszinten érintő biztonságossági figyelmeztetést adott ki. Így a készítmények helye a terápiás palettán átalakulóban van, a biztonságossági aggályok miatt például a JAK-gátlók szűkebb betegkörnek történő javaslata vagy későbbi terápiás vonalakra való tolódása várható, azonban az egyes tudományos társaságok nemzetközi és nemzeti ajánlásai erre még nem minden esetben reflektálnak. A nem-JAK-gátló usztekinumab komparátorral szemben a rendelkezésre álló evidenciák alapján a klinikai többletelőny megítélését árnyalja, hogy bár a hatásosságban előny vagy hátrány többnyire nem igazolható, azonban a JAK-gátlók biztonságossága kapcsán felmerült aggályok miatt a biológiai készítményekhez képest a JAK-gátlók biztonságossági profilja nem tekinthető azonosnak, feltételezhetően rosszabb.

A SELECTION vizsgálat kiterjesztett szakaszának eredményei alapján az EMA sikertelen indukciós kezelés esetén a 10 hetes indukciós periódus után további 12 hetes kezelést engedélyezett a kezelés hatástalanságának kimondása előtt.

A filgotinib spermatogenezisre gyakorolt hatásának vizsgálatára folyamatban vannak a MANTA és MANTA-Ray vizsgálatok, melyek előzetes eredményei alapján az EMA nem azonosított toxicitást a spermatogenezis vonatkozásában. Az FDA a biztonságossági aggályok miatt a készítményt 2020-ban nem engedélyezte.

6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a filgotinib esetében statisztikailag szignifikáns előny vagy hátrány egyik komparátorral szemben sem igazolódott, így a klinikai többletelőny megléte nem igazolható. Emiatt a teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzés típusa (költséghasznossági elemzés) nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa egy jól számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereség, illetve a költségek számítását is érintő bizonytalansági tényező, ami a költséghatékonysági konklúzióra nézve nem jelentős hatású. A terápiák között azonos hatásosságot feltételezve a vizsgált 30 éves időtávon teljesül a költségminimalizáció.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a komparátor tofacitinib kezelés esetén sikeres közbeszerzési eljárás zárult, melynek során a kialakult egységár magasabb, mint a jelenlegi publikus listaár, ennek megfelelően a komparátor közbeszerzés során kialakult ára nem jelentős bizonytalansági tényező.

7. Nemzetközi kitekintés

A francia HAS 2022. június 16-án kelt állásfoglalása alapján a filgotinib alkalmazását csak nők számára javasolta, korábban biológiai kezelésben részesült nők számára. A férfiak esetében a JAK-gátlók potenciális spermatogenezisre gyakorolt káros hatása miatt a készítmény klinikai előnyét nem találták igazoltnak (SMR: Insuffisant), nők esetében közepesnek (Moderé) véleményezték. A filgotinib klinikai többletelőnyét nem találták igazoltnak az elérhető kezelésekhez képest (ASMR: V/absence).

A német IQWiG és G-BA 2022. május 19-én kelt állásfoglalása alapján a filgotinib klinikai többletelőnyét nem találta igazoltnak sem a biológiai terápiát korábban nem kapott, sem a korábban biológiai kezelésben részesített betegek körében, direkt összehasonlító vizsgálatok hiányában.

Az ír NCPE rapid review alapján nem javasolta befogadásra, azonban az ár-tárgyalásokat követően a készítmény kedvezményes áron befogadásra került.

A skót SMC 2022. április 8-án kelt állásfoglalása alapján PAS (patient access scheme) keretein belül befogadásra javasolta.

Az angol NICE 2022. június 1-én kelt állásfoglalása alapján a filgotinibet korábban biológiai kezelésben részesült betegek számára befogadásra javasolta, amennyiben a cég a kialakult árkedvezményt tartani tudja. Feltételezték, hogy a filgotinib legalább olyan hatásos, mint a jelenleg elérhető kezelések, a bemutatott metaanalízist az indukciós fázis eredményeire vonatkozóan robusztusnak és döntéshozatalra alkalmasnak ítélték, azonban a fenntartó szakaszt megelőző újra-randomizáció miatt a fenntartó szakaszt eredményei feltételezhetően torzítási kockázatot hordoznak, melynek hatása azonban a költséghatékonysági eredményekre nem jelentős. A biztonságossági kockázatok miatt a modellben előnyös lett volna a kardiovaszkuláris kockázatok szerepeltetése is. Az elemzés főbb bizonytalansági tényezőiként az alábbiakat nevezték meg: kevés klinikai evidencia érhető el a harmadik biológiai kezelésként alkalmazott filgotinibról, a fenntartó fázisban az NMA eredményei bizonytalanságot hordoznak, a válasz elvesztésének valószínűsége a modellben minden egészségi állapotban azonos, mely nem tükrözi a betegség aktivitásának hullámzását, az életminőség mérésével kapcsolatos bizonytalanságok, a komparátorok nem teljesen tükrözik az Egyesült Királyság klinikai gyakorlatát, illetve a komparátorok dózis-eszkalációi nem kellő mértékben megalapozottak. A bizonytalanságok ellenére a filgotinibet költséghatékony kezelésnek valószínűsítették.

8. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a filgotinib terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *megléte* nem igazolható a tofacitinib és usztekinumab komparátorokhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető MCS remisszió végponton. Ezt közepes evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

Bár a kérelmezett indikációban fennáll a kielégítetlen terápiás szükséglet, a kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, elsősorban választékbővítő szerepe lehet a jelenlegi terápiákhoz képest.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a filgotinib hatóanyag tartalmú Jyseleca 100 mg alkalmazásával költségmegtakarítás és alacsonyabb egészségnyereség számszerűsített, míg a Jyseleca 200 mg alkalmazásával többletköltségek mellett többlet egészségnyereséget számszerűsített, a tofacitinib, és komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján mind a tofacitinib, komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron

költséghatékonynak tekinthető. A Jyseleca társadalombiztosítási támogatásba vétele a kérelmező becslései alapján megtakarítást eredményez a finanszírozó részére, azonban, ha a csak a tofacinibbel kerül összehasonlításra a filgotinib akkor a Kérelmező által benyújtott költségvetési hatás vizsgálatában a filgotinib befogadása többlettámogatás kiáramlással járna a befogadást követő 4 évben.

Az azonosított bizonytalansági tényezők közül a komparátorral szembeni azonos relatív hatásosság módosíthatják az inkrementális költséghatékonysági hányados értékét, és az elvégzett elemzések alapján valószínűleg, befolyásolják az alapesetben kapható költséghatékonysági konklúziót, azonos hatásosságot feltételezve a vizsgált terápiák között alapesetben a költségminimalizáció teljesül.

Az egészség-gazdaságtani modell (és ennél fogva az erre alapozott egészség-gazdaságtani elemzés) döntés-előkészítési célú felhasználását pontatlanságok nehezítik, melyek az elemzés típusával kapcsolatosak.

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

- A klinikai többletelőny megléte nem igazolható, a Kérelmező a beadványban mégis elszámol többlet-egészségnyereséget;
- A PRAC referral következményei miatt a JAK-gátlók helye a terápiás palettán átalakulóban van.