

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Ultomiris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x készítmény tételes elszámolású** hatóanyagként történő támogatását kéri, az alábbi, alkalmazási előírás terápiás javallatával megegyező, létesítésre javasolt indikációs ponton:

„Az Ultomiris atípusos haemolyticus uraemiás szindrómában (aHUS) szenvedő, legalább 10 kg testtömegű, olyan betegek kezelésére javallott, akik még nem részesültek komplement-inhibitor kezelésben, vagy legalább 3 hónapig kaptak ekulizumabot és az ekulizumabra adott válaszuk bizonyított.”

A készítmény hatóanyaga, a L04AA43 ATC-kódú **ravulizumab**, mely jelenleg nem támogatott.

Az Ultomiris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„Az Ultomiris a paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában (PNH) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott:

- *betegek, akiknél magas betegségaktivitást jelző, klinikai tünettel (tünetekkel) társuló haemolysis áll fenn,*
- *betegek, akiknek a klinikai állapota stabil, az előző, legalább 6 hónapon át tartó ekulizumabbal történt kezelés után.*

Az Ultomiris atípusos haemolyticus uraemiás szindrómában (aHUS) szenvedő, legalább 10 kg testtömegű, olyan betegek kezelésére javallott, akik még nem részesültek komplement-inhibitor kezelésben, vagy legalább 3 hónapig kaptak ekulizumabot és az ekulizumabra adott válaszuk bizonyított.”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Ultomiris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Alexion Europe SAS 103-105 rue Anatole France 92300 Levallois-Perret France
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU61/19/1371/001
Forgalomba hozatal dátuma:	Az első kiadás dátuma: 2019-07-02
Forgalomba hozatali engedély státusza:	(Végleges) engedéllyel rendelkező terápia. A kérelmezett aHUS indikációt 2020-06-25-én hagyták jóvá. ¹
A készítmény speciális jellemzője:	Fokozott felügyelet alatt áll.
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2022-02-23-án érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2022-03-16-i véleményezési határidővel. A Kérelmező a 2020-ban megfogalmazott 200929/2 NEAK regisztrációs számú kérelmét az alábbiakkal egészítette ki: - kísérőlevélben nyilatkozik arról, hogy elfogadja a TéF és a TÉB korábbi állásfoglalását a készítménnyel kapcsolatban, - a klinikai összegző értékelés kiegészítésre került további klinikai vizsgálatok és értékelések bemutatásával (Barbour et al, 2021; ADIS és NICE értékelés), - frissítésre került az egészség-gazdaságtani melléklet.

2. Előzmények

Az **Ultomiris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem korábban már átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak (TéF) 200929/2 NEAK regisztrációs számmal 2020.10.02-i érkezési, valamint 2020.11.16-i véleményezési határidővel.

A korábbi kérelem a nevezett termék **tételes elszámolású** hatóanyagként történő támogatását kérte, az alábbi, alkalmazási előírás terápiás javallatával megegyező, létesítésre javasolt indikációs ponton:

„Az Ultomiris atípusos haemolyticus uraemiás szindrómában (aHUS) szenvedő, legalább 10 kg testtömegű, olyan betegek kezelésére javallott, akik még nem részesültek komplement-inhibitor kezelésben, vagy legalább 3 hónapig kaptak ekulizumabot és az ekulizumabra adott válaszuk bizonyított.”

A készítmény **első TÉB** tárgyalására **2021.01.20**-án került sor.

A Kérelmező egy 2022-02-17-i levelében nyilatkozott arról, hogy a 2020-ban benyújtott társadalombiztosítási kérelmet újfent benyújtja, továbbá a TéF és a TÉB korábbi állásfoglalásait a készítménnyel kapcsolatban elfogadja.

A jelenlegi beadvány a korábbi 200929/2 NEAK regisztrációs számú, 2020-ban megfogalmazott kérelemhez képest az alábbi módosításokat tartalmazta:

- a klinikai összegző értékelés kiegészítésre került további klinikai vizsgálatok és értékelések bemutatásával (Brabour et al, 2021; ADIS és NICE értékelése)
- alacsonyabb termelői ár és 2017-es magyar mortalitási adatok melletti költséghatékonysági eredmények,
- az új egészség-gazdaságtani irányelv ajánlásainak megfelelően 4 éves időtávon került bemutatásra a ravulizumab befogadásának költségvetési hatása.

3. Összefoglaló vélemény

3.1. Orvosszakmai szempontok

A Kérelem orvosszakmai szempontból a korábbi beadványhoz képest, az alábbi új információkat tartalmazza:

Thomas Barbour et al. közleményében² bemutatják a pivotális ALXN1210-aHUS-311 vizsgálat hosszútávú eredményeit.

A kezdeti pivotális vizsgálat 58 beteg közül 49 lépett be a kiterjesztett vizsgálatba. A követési időszak alatt összesen 4 további betegnél teljes trombotikus mikroangiopátiás (TMA) válasz alakult ki. A vérlemezkeszám, a szérum laktát-dehidrogenáz és a hemoglobin 26. heti kezdeti értékelési időszakban megfigyelt normalizálódása az utolsó elérhető követésig fennmaradt, csakúgy, mint a becsült glomerulus filtrációs ráta és a betegek életminőségének javulása.

Minden hatásosságot jellemző végpont eredménye összefüggött a komplement C5 tartós gátlásával. A legtöbb nemkívánatos esemény a kezdeti értékelési időszak elején jelentkezett, és a kiterjesztett időszak alatt jelentősen csökkent. Egyetlen betegnél sem alakult ki meningococcus-fertőzés, továbbá egyetlen beteg sem halt meg a kiterjesztett időszak alatt.

Az elemzés alapján a szerzők megállapítják, hogy a 8 hetente alkalmazott ravulizumab elfogadható biztonságossági profil mellett hatásos az aHUS-ban szenvedő felnőttek hosszú távú kezelésében, és további klinikai előnyöket biztosít a 6 hónapos kezelés után is.

Az **ADIS Drug Review** közleménye³ összefoglalja a ravulizumabbal kapcsolatos információkat és az aHUS korábbi és jelenlegi kezelési lehetőségeit. Ismerteti a pivotális vizsgálat eredményeit, valamint leírja, hogy a ravulizumab hatásos volt a szülés utáni aHUS-ban szenvedő betegek esetében⁴ és az ekulizumabra reagáló, majd később ravulizumabra váltó gyermekbetegeknél⁵ is. Összefoglalóan megállapítja, hogy a ravulizumab megszünteti a TMA-t és jól tolerálható aHUS-ban szenvedő felnőtt és gyermek betegeknek is. Ugyanaz a hatásmechanizmusa, mint az ekulizumabnak, de négyszer hosszabb hatástartamú, ami jelentősen csökkenti a fenntartó adagok adagolásának gyakoriságát. A ravulizumab mindezt fontos kezelési lehetőséget biztosít az aHUS-ban szenvedő betegek számára.

A **NICE technológia-értékelése**⁶ alapján a ravulizumab az alkalmazási előírásában foglalt indikációban ajánlott a 10 kg vagy annál nagyobb testtömegű személyeknél az atípusos hemolitikus urémiás szindróma (aHUS) kezelésére:

- akik korábban nem kaptak komplementgátló kezelést vagy
- akiknek a betegsége legalább 3 hónapos ekulizumab-kezelésre reagált.

Az aHUS jelenlegi kezelési standardja az ekulizumab infúzió 2 hetente történő adagolása. Ezzel szemben a ravulizumab infúziókat elég 8 hetente adagolni. A klinikai vizsgálatok bizonyítékai azt mutatják, hogy a ravulizumab hatékony az aHUS kezelésében. A ravulizumabot azonban nem hasonlították össze közvetlenül az ekulizumabbal. A közvetett összehasonlítások eredményei bizonytalanok, de valószínű, hogy a ravulizumab és az ekulizumab egyformán hatékony, mivel hasonló módon hatnak. Mivel a betegek ritkábban kapnak ravulizumabot, mint ekulizumabot, így a ravulizumabot kapó betegek életminősége javul. A ravulizumab költséghatékonysági értékelések alapján is ajánlott.

Az értékelés konklúziója alapján, a bizottság által preferált elemzésekben a ravulizumabot az NHS-források költséghatékony alternatívának tekintették az ekulizumabbal összehasonlítva. Mindezt a ravulizumabot olyan aHUS-ban szenvedő betegek számára javasolt kezelési lehetőségként alkalmazni, akik korábban nem kaptak komplementgátló kezelést, vagy akiknek a betegsége legalább 3 hónapos ekulizumab-kezelésre reagált.

3.2. Egészség-gazdaságtani szempontok

A Kérelem egészség-gazdaságtani szempontból a korábbi beadványhoz képest, az alábbi új információt tartalmazza:

- frissítésre kerültek a költséghatékonysági eredmények alacsonyabb termelői ár és 2017-es magyar mortalitási adatok mellett,
- a költségvetési hatáselemzés 4 éves időtávon bemutatásra került.

Az egészség-gazdaságtani elemzés a ravulizumab költséghatékonyságát vizsgálja az ekulizumab terápiához képest.

A kérelemben bemutatott eredmények alapján a ravulizumab alapesetben élethosszig tartó (58 éves) időtávon az ekulizumab kezeléssel szemben domináns terápiának tekinthető azon felnőtt betegcsoportban, akik nem részesültek komplementgátló kezelésben.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a publikusan elérhetőek a 2020-as magyar mortalitási adatok, melyek sokkal inkább reflektálnak a jelenlegi helyzetre, mint a 2017-es adatok. Az azonosított limitáció nincs jelentős hatással a költséghatékonysági konklúzióra.

A Kérelmező kiegészítette a várható költségvetési hatás becslését 4 éves időtávra. A várható betegszám a befogadást követő 4 évre 68%-87%-90%-92%-os piaci részesedést feltételezve 12, 14, 17 és 19 főre becsülte a ravulizumab-kezelésbe bevonható betegek számát.

A frissített elemzés alapján a ravulizumab terápia bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadást követő 4 évben, míg a nettó költségvetési hatása várhatóan XXX Ft.

3.3. Nemzetközi értékelések

Az OGYÉI TéF kiegészítése szerint új nemzetközi értékelések is megjelentek, melyek a következőkben kerülnek bemutatásra.

Az IQWiG és HAS értékelése alapján a ravulizumab alkalmazása nem jár hozzáadott előnnyel az ekulizumab kezeléshez viszonyítva. A NICE értékelése az árszerződésben foglalt feltételek teljesülése mellett javasolja a ravulizumab támogatását. Az SMC javasolja a ravulizumab támogatását.

Az NCPE teljeskörű HTA értékelése folyamatban van.

A CADTH, AIHTA ICER Review szervezetek nem értékelték a ravulizumabot a kérelmezett indikációban.

1. táblázat: A nemzetközi HTA szervezetek értékelései

HTA iroda	Dátum	Vélemény	Forrás
NICE	2022-02-25	Ravulizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS) in people weighing 10 kg or more: - who have not had a complement inhibitor before or - whose disease has responded to at least 3 months of eculizumab treatment. It is recommended only if the company provides ravulizumab according to the commercial arrangement (see section 2).	⁷
SMC	2022-02-25	Following a full submission under the orphan equivalent medicine process ravulizumab (Ultomiris®) is accepted for restricted use within NHSScotland. Indication under review: for the treatment of patients with a body weight of 10kg or above with atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) who are complement inhibitor treatment-naïve or have received eculizumab for at least 3 months and have evidence of response to eculizumab. SMC restriction: under the advice of the national renal complement therapeutics service.	⁸
CADTH	2020-11-06	-	⁹
HAS	2022-02-25	Clinical Benefit: Moderate Clinical Added Value: no clinical added value	¹⁰

HTA iroda	Dátum	Vélemény	Forrás						
IQWiG	2020-11-06	Tabelle 3: Ravulizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th><th>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th></tr><tr><td>Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben</td><td>Eculizumab^b</td><td>Zusatznutzen nicht belegt</td></tr></table> a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben	Eculizumab ^b	Zusatznutzen nicht belegt	11
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens							
Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben	Eculizumab ^b	Zusatznutzen nicht belegt							
AIHTA	2022-02-25	-	12						
NCPE	2022-02-25	Rapid Review outcome: A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of ravulizumab (Ultomiris®) compared with the current standard of care, on the basis of the proposed price relative to currently available therapies. Current Status: Full HTA submission received from Applicant	13						
ICER-Review	2022-02-25	-	14						

4. Konklúzió

A benyújtott kérelem és mellékletei a 2020-ban benyújtott, 200929/2 NEAK regisztrációs számú beadványhoz képest módosításokat tartalmaznak. A Kérelmező frissítette az orvosszakmai mellékletet, a költséghatékonysági eredményeket és a költségvetési hatást 4 éves időtávon is bemutatta.

A benyújtott befogadási kérelem alapján nem indokolt a TéF korábbi véleményének módosítása, figyelembe véve a nyilvános összefoglalóban szereplő megállapításokat is. Tekintettel az eljárási folyamat sajátos jellemzőire, a TéF nem módosítja korábbi véleményét.

5. Referenciák

- ¹ EMA. Ultomiris Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/ultomiris-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [2020-10-12]
- ² Barbour T, Scully M, Ariceta G, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. *Kidney Int Rep.* 2021;6(6):1603-1613. Published 2021 Mar 24.
- ³ Yahya Y. Syed: Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome; *Drugs* (2021) 81:587–594
- ⁴ Gäckler A, Schönermarck U, Dobronravov V, et al. Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome triggered by pregnancy: a subgroup analysis [published correction appears in *BMC Nephrol.* 2021 Feb 2;22(1):49]. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):5. Published 2021 Jan 6.
- ⁵ Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int.* 2021;100(1):225-237.
- ⁶ NICE: Ravulizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome Technology appraisal guidance Published: 23 June 2021; www.nice.org.uk/guidance/ta710
- ⁷ NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta710> [2022-02-25]
- ⁸ SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-full-smc2330/> [2022-02-25]
- ⁹ CADTH. <https://www.cadth.ca/search?keywords=ravulizumab> [2022-02-25]
- ¹⁰ HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3274202/en/ultomiris-ravulizumab-shua [2022-02-25]
- ¹¹ IQWiG. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2020/a20-68-ravulizumab-atypisches-haemolytisch-uraemisches-syndrom-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.13308.html> [2020-11-06]
- ¹² AIHTA. https://eprints.aihta.at/cgi/search/simple?screen=Public%3A%3AEPrintSearch& action_search=Suchen&q=ravulizumab& action_search=Search [2022-02-25]
- ¹³ NCPE. <https://www.ncpe.ie/drugs/ravulizumab-ultomiris-hta-id-20036/> [2022-02-25]
- ¹⁴ ICER Review. <https://icer.org/?s=ravulizumab> [2022-02-25]