

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Skyrizi 180 mg oldatos injekció patronban 1x1,2 ml készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„9/1993 (IV.2.)NM rendelet 2/a pontja alapján: Felnőttkori (18 éves kor felett) súlyos colitis ulcerosa kezelésére a finanszírozási eljárásrend alapján. Folyamatos, egy éven túli kezelés alatt álló betegek esetén a betegség súlyosságát legkésőbb 12 havonta szükséges újraértékelni, tartós (legalább 6 hónapja tartó), stabil remisszió esetén a kezelés felfüggeszthető”

A készítmény hatóanyaga az L04AC18 ATC-kódú **rizankizumab**, mely jelenleg tételesen támogatott (arthritis psoriatica és plakkos psoriasis indikációkban).

A Skyrizi 180 mg oldatos injekció patronban 1x1,2 ml készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallata a következő:

„A Skyrizi olyan, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában (CU) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél nem alakult ki megfelelő terápiás válasz, akiknél megszűnt a terápiás válasz, vagy akik intoleránsak voltak vagy a konvencionális kezelésre vagy egy biológiai terápiára.”

A készítmény alkalmazható továbbá közepesen súlyos, súlyos, aktív Crohn-betegségben.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Felnőttkori (18 éves kor felett) súlyos colitis ulcerosa kezelésére a finanszírozási eljárásrend alapján	rizankizumab -indukció: iv. 1200 mg a 0., 4. és 8. héten -fenntartó kezelés: 8 hetente sc. 180 vagy 360 mg	- <u>vedolizumab</u> (300 mg a 0., 2. és 6. héten, majd 4 hetente vagy 8 hetente 300 mg vagy 2 hetente 108 mg) - <u>ustekinumab</u> (~6 mg/ttkg, majd 12 hetente 90 mg) - <u>tofacitinib</u> (napi 2x10 mg 8 hétig, majd 2x5 mg vagy 2x10 mg) - <u>ozanimod</u> (napi 0,23 mg 4 napig, majd 0,46 mg 3 napig, majd 0,92 mg)	- klinikai remisszió - klinikai válasz - endoszkópos remisszió - biztonságosság
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált (NMA)	Biológiai terápiában már részesült, felnőtt, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív CU-ban szenvedő betegek			
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő				

Forrás: TÉ saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában, konvencionális kezelés hatástalansága esetén biológiai kezelés vagy kismolekulájú célzott kezelés javasolt. Az alkalmazható hatóanyagok az alábbiak:

- TNF-gátló: adalimumab, infliximab, golimumab
- Interleukin-gátló: usztekinumab, mirikizumab, rizankizumab
- Integrin gátló: vedolizumab
- JAK-gátló: tofacitinib, upadacitinib, filgotinib
- SP1-receptor modulátor: ozanimod, etrasimod

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Colitis ulcerosa indikációban hazánkban támogatottan elérhető biológiai/célzott kezelések közé tartozik az infliximab, adalimumab, vedolizumab, usztekinumab, tofacitinib, ozanimod. Az adalimumab EÜ100 77/a1, 77/a2 pont szerint, a többi felsorolt hatóanyag tételes 2/a pont szerint támogatott.

A 2024. októbertől érvényes, tételes készítményeket érintő finanszírozó megkötések alapján új beteg beállítása esetén elsőként és másodikként választandó az infliximab vagy adalimumab, harmadikként vagy amennyiben a TNF-alfa kezelés hatástalan, másodikként: vedolizumab, usztekinumab, tofacitinib, ozanimod.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében a vedolizumab, usztekinumab, tofacitinib és ozanimod kezelések a komparátor terápiák.

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

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A relatív hatásosságra vonatkozó adatok a Kérelmező által bemutatott, nem publikált hálózatos metaanalízisből származnak. Az eredmények alapján a korábban biológiai terápiában részesült betegcsoportban, az indukciós fázisban a rizankizumab és a megjelölt komparátorok hatásosságában nem volt szignifikáns különbség. A fenntartó fázisban ugyanakkor az eredmények nem voltak ennyire egyértelműek, és az elemzés megbízhatósága is alacsonyabb volt. A Kérelmező az NMA eredményeinek részletes bemutatásához nem járult hozzá.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása a klinikai többletelőny meglétének nem igazolható volta miatt nem releváns.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az elemzésben a bemutatott hálózatos metaanalízisből származó eredmények kerültek felhasználásra.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-minimalizációs típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az rizankizumab 180 mg terápia alapesetben az usztekinumab, vedolizumab, biohasonló usztekinumab, tofacitinib és ozanimod terápiával kerül összevetésre

A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 hetes ciklusokban 25 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (43 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező az egészségnyereség mértékét azonosnak tekintette, az AbbVie által készített hálózatos metaanalízis alapján. Az erőforrás-felhasználási mintázatok az összehasonlított készítmények alkalmazási előírásaiból, klinikai vizsgálataiból, továbbá finanszírozói katalógusokból, és korábbi, külföldi testületek számára készített elemzésekből származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a rizankizumab 180 mg terápia esetében azonos-egészségnyereséget és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az originális usztekinumab komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 25 éves időtávon. A rizankizumab 180 mg terápia által várható költségek megtakarítás forrása az originális usztekinumab terápiával szemben döntően a gyógyszerek költségei kiterjesztett indukció, remisszió és a válasz remisszió nélkül költségei. Továbbá az egészség-gazdaságtani elemzés a rizankizumab 180 mg terápia esetében azonos-egészségnyereséget és magasabb várható költségeket számszerűsít a vedolizumab, biohasonló usztekinumab, tofacitinib és ozanimod komparátorokkal szemben az alapesetben bemutatott 25 éves időtávon.

A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke a fenntartó időszakot figyelembe véve XXX% a tofacitinib komparátorral szemben 1 éves időtávon.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai paraméterek figyelembevételével, illetve korábbi NEAK adatkérés mentén a kezelésbe vonható betegek számának elvi maximumát évente XXX főre az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX, XXX, XXX és XXX főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a rizankizumab 180 mg listaáron számított kisserelésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, indukciós terápiás költsége XXX Ft az első 8. héten. majd az éves fenntartó költsége az alacsony és a magas dózisú fenntartó csoportban XXX Ft évente.

6.3.Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a rizankizumab 180 mg terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX; XXX; XXX és XXX millió Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A vedolizumab, usztekinumab, tofacitinib és ozanimod komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX; XXX, XXX és XXX millió Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1.Orvosszakmai limitációk

A relatív hatásossági adatok indirekt összehasonlításból származnak. Az eredmények alapján a korábban biológiai terápiában részesült betegcsoportban, az indukciós fázisban a rizankizumab és a megjelölt komparátorok hatásosságában nem volt szignifikáns különbség. A fenntartó fázisban ugyanakkor az eredmények nem voltak ennyire egyértelműek, és az elemzés megbízhatósága is alacsonyabb volt. Megjegyzendő, hogy a rizankizumab indukcióra reagáló, majd fenntartó kezelésként placebo karra randomizált betegek magas arányban érték el hatásossági végpontokat, ami torzíthatja a fenntartó fázis eredményeit. A jelen Kérelem tárgyát képező Skyrizi 180 mg oldatos injekció patronban készítmény az alkalmazási előírásban javasolt adagolási rend alapján a fenntartó kezelési szakaszban alkalmazható. A Kérelmező az NMA eredményeinek részletes bemutatásához nem járult hozzá.

A kérelmezett indikáció a súlyos aktív colitis ulcerosara (full Mayo score ≥ 9) vonatkozik, ugyanakkor az elemzésbe bevont pivotális klinikai vizsgálatok betegköre a közepsúlyos-súlyos betegségben szenvedőket foglalja magába, vagyis tágabb populációt ölel fel (adaptált Mayo score 5-9). A kérelmezett indikációra vonatkozó alcsoportelemzés nem elérhető.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a kérelmezett indikációban a filgotinib (Jyseleca, AT011/35/2023), upadacitinib (Rinvoq, AT011/184/2023) és mirikizumab (OmvoH, AT011/329/2023) készítmények támogatásba fogadási kérelmének elbírálása folyamatban van.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy 25 éves időtávval számol az elemzés. A hazai irányelvekben nincs egységes álláspont a kezelés leépítésére vonatkozóan. Így több éven át folyamatos kezelés (évenkénti felülvizsgálattal) a javasolt ezen betegek számára. Főosztályunk számításai szerint a fenntartó terápia során, egy éves időtávon, a költség-minimalizáció teljesüléséhez szükséges árcsökkentés mértéke XXX%. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a költség minimalizáció nem teljesül minden komparátorral szemben. Ugyanis a rizankizumab drágább, mint a komparátor vedolizumab, biohasznosító ustekinumab, tofacitinib és ozanimod. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a terápiás költség egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a komparátor usztekinumab biohasznosító készítménye (Steqyme) alkalmazási előírása nem tartalmazza a kérelmezett indikációt. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a nem megfelelő komparátor választás egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyeréséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

A terápiák között azonos hatásosságot feltételezve a Kérelmező által vizsgált 25 éves időtávon csak a rizankizumab termelői árának minden kiszerezésnek egységes XXX%-os árcsökkentése esetén teljesül a költség-minimalizáció.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE (2024.08.22) az alábbi feltételekkel javasolta a készítmény alkalmazását:

- TNF alfa inhibitorra nem megfelelő válasz, vagy megszűnt a válasz, vagy nem tolerálható vagy nem alkalmazható
- egyéni mérlegelést követően a beteg számára megfelelő és alkalmazható terápiák közül a legolcsóbbat kell választani

Az IQWiG (2024.11.18) a biológiai terápiában már részesült betegcsoportban a megfelelő komparátoroknak a tofacitinib, vedolizumab, usztekinumab, filgotinib, ozanimod vagy TNF alfa inhibitor (adalimumab, golimumab, infliximab) terápiákat jelölte meg. A felsorolt készítményekkel szemben a rizankizumab hozzáadott értéke nem bizonyított.

Az SMC (2025.01.13) javasolta a készítmény alkalmazását.

Az NCPE (2024.08.06) rapid review keretében nem javasolta a készítmény támogatását a kérelmezett áron.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **rizankizumab** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megelethe nem igazolható** a vedolizumab, tofacitinib, usztekinumab és ozanimod **komparátorokhoz** viszonyítva. Ezt az indukciós fázis esetén közepes, a fenntartó terápia esetén alacsony evidencia szintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá. A fenntartó fázisra vonatkozó evidenciák jelentős bizonytalansággal terheltek.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a rizankizumab 180 mg alkalmazásával többletköltség mellett azonos egészségnyereséget számszerűsített a vedolizumab, usztekinumab, tofacitinib és ozanimod komparátorokkal szemben. A benyújtott elemzés alapján a vedolizumab, originális usztekinumab, tofacitinib és ozanimod komparátorokkal szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés szükséges minden rizankizumab kiszerezésre nézve a költséghatékonyságának igazolásához. A rizankizumab 180 mg társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.