

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 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.”*

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 forgalomba hozatali engedély jogalapja: új hatóanyag.
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 200929/3 NEAK regisztrációs számú kérelmét az alábbiakkal egészítette ki: - kísérőlevélben nyilatkozik arról, hogy elfogadja a TéF és a TÉB korábbi állásfoglalását a készítménnyel kapcsolatban, - az orvosszakmai melléklet további vizsgálati, illetve nemzetközi technológiaértékelésre vonatkozó eredményekkel került kiegészítésre, - 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) 200929/3 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 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”*

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 200929/3 NEAK regisztrációs számú, 2020-ban megfogalmazott kérelemhez képest az alábbi módosításokat tartalmazta:

- kiegészítésként bemutatott további vizsgálati eredmények, illetve nemzetközi technológiaértékelő szervezettől származó állásfoglalás
- 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

Az ismételt benyújtás során a Kérelmező az alábbi klinikai vizsgálatokat mutatta be:

Richards és munkatársai egy populációs szintű retrospektív epidemiológiai tanulmányt¹ végeztek az Egyesült Királyságban, melynek célja a PNH betegség incidenciájának és prevalenciájának meghatározása volt. A vizsgált 15 éves (2004-2018) időszak alatt összesen 197 beteget azonosítottak (88% aplasztikus anaemia, 8% klasszikus PNH, 3%

mielodiszpláziás szindróma). A becsült incidencia 0,35/100.000 fő-nek, a prevalencia pedig 3,81/100.000 főnek adódott. A teljes és relatív 5 éves túlélési arány rendre 72% és 82,7% volt.

Schwartz és munkatársai a ravulizumab és ekulizumab non-inferioritását bizonyító klinikai vizsgálatok eredményeinek másodlagos elemzését végezték el egy MANCOVA analízis keretében, melyben a QLQ-C30 mérce funkcionalitásra és tünetekre vonatkozó pontszámait vizsgálták a korábban bármilyen kezelésben részesült (N=438) betegek és az általános populációs minta (N=15.386) között. Az eredmények alapján a ravulizumab vagy ekulizumab kezelésben részesülő, PNH-ban szenvedő betegek jobb életminőség szinteket jelentettek mint az általános populáció.²

További ismertetésre került az angol nemzetiségű NICE technológiaértékelő szervezet 2021 május 19-én kiadott állásfoglalása, melyben a testület árcsökkentésre vonatkozó megállapodás (simple discount patient access scheme) mellett javasolja a terápia támogatását az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációban, felnőtt betegek számára, mint a PNH kezelésére használható opciót.³

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 kiegészítésre került.

Az egészség-gazdaságtani elemzés a ravulizumab költséghatékonyságát vizsgálja az ekulizumab terápiához képest alapesetben élethosszig (55 éves) időtávon az alábbi három betegcsoportban:

- azon felnőtt betegek, akik nem részesültek korábban ekulizumab-kezelésben (1. kohorsz),
- azon felnőtt betegek, akik az ekulizumab alkalmazási előírásában szereplő dózis mellett klinikailag stabilak (2. kohorsz),
- azon felnőtt betegek, akik az ekulizumab alkalmazási előírásában szereplő dózissal magasabb adagolás mellett klinikailag stabilak (3. kohorsz).

A kérelemben bemutatott eredmények alapján a kabozantinib alapesetben 55 éves időtávon az ekulizumab kezeléssel szemben nem tekinthető költséghatékonynak az 1. és 2. kohorszban. Az ICER értéke rendre XXX Ft/QALY és XXX Ft/QALY, mely meghaladja a költséghatékonysági küszöbértéket. A ravulizumab a 3. kohorszban domináns terápiának tekinthető az ekulizumabbal összehasonlítva.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy 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 Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképp megjegyzi, hogy a ravulizumab kezelés hazai körülmények közötti költséghatékonyságának igazolásához az alapeseti elemzés alapján, minden más paramétert változtatlanul hagyva ekulizumab kezeléssel összehasonlítva az 1. és 2. kohorszban a termelői ár legalább XXX%-os, illetve XXX%-os csökkentése lehet szükséges.

Tekintettel a jelenleg hatályos egészség-gazdaságtani irányelv⁴ közelmúltbeli megjelenésére, a TéF bemutatja a költséghatékonyság értékelését az új szempontrendszer szerint is. Az irányelv ajánlása alapján a nem ritka betegségek kezelésére szolgáló egészségügyi technológiák esetén a költséghatékonysági küszöbértéket a többlet-egészségnyereség mutató (TEM) alapján kell meghatározni, mely az Ultomiris kezelés esetén az 1. és 2. kohorszban is 0,06. Ennek megfelelően az Ultomiris kezelés esetén alkalmazandó költséghatékonysági küszöbérték az egy főre jutó GDP másfélszerese (7 382 730 Ft/QALY). Az alapeseti elemzés eredményei alapján, minden más paramétert változtatlanul hagyva a termelői ár legalább XXX%-os csökkentése lehet szükséges.

A Kérelmező kiegészítette a várható költségvetési hatás becslését 4 éves időtávra. A várható betegszám a befogadást követő 4 évre 90%-100%-100%-100%-os piaci részesedést feltételezve 18-22-24-26 főre becsülte a kabozantinib-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 hatás XXX Ft.

3.3.Nemzetközi értékelések

A Technológia-értékelő főosztály saját keresése alapján a nemzetközi irodák részéről újonnan megjelent értékeléseket azonosított.

- a NICE véleményét a Kérelmező is bemutatta, melyet a 3.1 fejeztben ismertettünk (javasolják az engedélyezett indikációs körben),
- a skót SMC és a kanadai CADTH feltételek mellett javasolja a terápia alkalmazását,
- a francia HAS szintén javasolja a felhasználást, kiegészítve azzal, hogy értékelésük alapján az engedélyezett indikációban a terápia klinikai előnyét jelentősnek, a klinikai hozzáadott értékét pedig kismértékűnek (minor) találták,
- a német IQWiG iroda az engedélyezett indikációs körben a terápiás előnyt nem találta bizonyítottnak.

Az egyes irodák véleményét angol nyelven 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat: Nemzetközi HTA irodák állásfoglalása

HTA iroda	Dátum	Vélemény	Forrás
NICE	2021-05-19	Ravulizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in adults: - with haemolysis with clinical symptoms suggesting high disease activity, or - whose disease is clinically stable after having eculizumab for at least 6 months, and - the company provides it according to the commercial arrangement.	https://www.nice.org.uk/guidance/ta698/chapter/1-Recommendations
SMC	2021-01-15	ravulizumab (Ultomiris®) is accepted for restricted use within NHSScotland. Indication under review: for the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH): - In patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity - In patients who are clinically stable after having been treated with eculizumab for at least the past 6 months. SMC restriction: under the advice of the national PNH service.	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5756/ravulizumab-ultomiris-final-jan-2021-for-website.pdf
CADTH	2021-01 (draft recommendation)	The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that ravulizumab be reimbursed for the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) only if the conditions listed in Table 1 are met: - List in a similar manner to eculizumab for initiation, renewal, discontinuation, and prescribing, with the addition of condition 2 for initiation and condition 3 for prescribing - Patients with insufficient initial response or who have failed treatment with eculizumab at the Health Canada–recommended dosage are not eligible for reimbursement of ravulizumab - Ravulizumab should only be prescribed at the Health Canada–recommended dosage - Ravulizumab should be negotiated so that it does not exceed the drug program cost of treatment with eculizumab reimbursed for the treatment of adult patients with PNH - The feasibility of adoption of ravulizumab must be addressed	https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0700%20Ultomiris%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20January%2013%20C%202022%20for%20posting.pdf
HAS	2020-09-23	Favourable opinion for reimbursement in the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) : - in patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity - in patients who are clinically stable after having been treated with eculizumab for at least the past 6 months. The Committee deems that the clinical benefit of ULTOMIRIS (ravulizumab) is substantial in the MA indication Clinical added value: minor	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202251/en/ultomiris-ravulizumab

IQWiG	2022-01-03	Result of dossier assessment: • With haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity: added benefit not proven. • Patients who are clinically stable after having been treated with eculizumab for at least the past 6 months: added benefit not proven.	https://www.iqwig.de/en/projects/a21-125.html
AIHTA	-	-	-
NCPE	-	Under review Full HTA submission received from Applicant 05/11/2021	-

4. Konklúzió

A benyújtott kérelem és mellékletei a 2020-ban benyújtott, 200929/3 NEAK regisztrációs számú beadványhoz képest módosításokat tartalmaznak. A Kérelmező frissítette az orvosszakmai mellékletet, a költséghatékonysági küszöbértéket 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 Stephen J Richards, Daniel Painter, Anita J Dickinson et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *Eur J Haematol.* 2021 Aug;107(2):211-218. doi: 10.1111/ejh.13640. Epub 2021 Jun 9.

² Carolyn E Schwartz, Roland B Stark, Katrina Borowiec et al. Norm-based comparison of the quality-of-life impact of ravulizumab and eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Sep 15;16(1):389. doi: 10.1186/s13023-021-02016-8.

³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Technology appraisal guidance [TA698]. Published: 19 May 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta698/chapter/1-Recommendations> [2022-03-02]

⁴ Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez. *Egészségügyi Közlöny.* LXXI. évfolyam, 21. szám, 2178-2200.