

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Skilarence 120 mg gyomornedv-ellenálló tabletta 90x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A Kérelmező a nevezett termék **emelt és kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri. A Kérelmező releváns indikációs pontoknak az alábbiakat jelölte meg:

- **EÜ100 77/a1.**: Súlyos tünetekkel ($PASI \geq 15$ vagy $BSA \geq 10$ vagy $DLQI \geq 10$) járó plakkos psoriasis
- **EÜ100 77/a2.**: Súlyos tünetekkel ($PASI \geq 15$ vagy $BSA \geq 10$ vagy $DLQI \geq 10$) járó plakkos psoriasis
- **EÜ90 14/a.**: Dokumentált psoriasis, egyéb terápiára dokumentáltan rezisztens súlyos eseteiben az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatok figyelembevételével.
- **EÜ90 20/a.**: Psoriasis beleértve arthropathiás formáját is.

A **TéF felhívja a figyelmet**, hogy a kérelmezett indikációs pontokon (EÜ90 20/a, EÜ90 14/a, EÜ 100 77/a2) egyéb, psoriasisból eltérő indikációk is támogatottak.

A **TéF álláspontja szerint** a megjelölt indikációs pontok közül az **EÜ90 14/a.** pont tekinthető a legmegfelelőbbnek – a kérelmezett pontokon támogatott készítmények hatástani csoportok szerinti megoszlása, továbbá az irányelvek és a hazai támogatási rend alapján azonosított releváns komparátorok támogatási kategóriája alapján.

A készítmény hatóanyaga, az L04AX07 ATC-kódú **dimetil-fumarát**, mely jelenleg kiemelt, indikációhoz kötött támogatásban részesül sclerosis multiplex indikációban.

A Skilarence 120 mg gyomornedv-ellenálló tabletta 90x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Skilarence közepesen súlyos és súlyos plakkos psoriasisban szenvedő, szisztémás gyógyszeres kezelést igénylő felnőttek számára javallott.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Közepesen súlyos és súlyos plakkos psoriasisban szenvedő, szisztémás gyógyszeres kezelést igénylő felnőttek – <i>a választott EÜ pontnak megfelelő szűkítéssel</i>	dimetil-fumarát (első héten 30 mg/nap, második héten 2X30 mg/nap, harmadik héten 3x30 mg/nap, negyedik héttől 120 mg/nap, majd 5 héten át ezt az adagot hetente egy 120 mg-os tablettával kell növelni. A maximális napi adag 720 mg)	<ul style="list-style-type: none"> • metotrexát • acitretin • ciklosporin 	PASI 75
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált (NMA)	Középsúlyos és súlyos plakkos psoriasisban szenvedő felnőttek	fumársav-észterek	nem biológiai szisztémás szerek (acitretin, ciklosporin, metotrexát) és biológiai kezelések	PASI 90, SAE, PASI 75, PGA 0-1, AE
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő		Kérelemmel megegyezik	metotrexát (7,5 mg hetente egyszer, szükség szerint emelhető, a heti maximális dózis 25 mg)	PASI 75

AE: nemkívánatos esemény; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment; SAE: súlyos nemkívánatos esemény

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A psoriasis kezelésére számos helyileg vagy szisztémásan alkalmazandó terápia áll rendelkezésre. A kezelés típusát a betegség súlyossága, a releváns társbetegségek, a beteg preferenciái (költségek, kényelmi szempontok), hatásosság és az egyéni terápiás válasz értékelése alapján szükséges megválasztani. A szisztémás kezelés szereit lehetnek: metotrexát, acitretin, ciklosporin, apremilaszt, fumársav-észterek, továbbá biológiai terápiák.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációs pontokon az alábbi, psoriasisban alkalmazható készítmények támogatottak:

- **EÜ100 77/a1.:** adalimumab
- **EÜ100 77/a2.:** adalimumab, etanercept, certolizumab pegol
- **EÜ90 14/a.:** metotrexát, ciklosporin, acitretin
- **EÜ90 20/a.:** szteroid készítmények

Tételes támogatás keretén belül továbbá egyéb biológiai terápiák elérhetők.

3. Komparátórválasztás

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében a metotrexátkezelés a komparátor terápia, a kérelemben a dimetil-fumarát–usztekinumab–adalimumab–BSC (best supportive care) kezelési

szekvencia került összehasonlításra a metotrexát–usztekinumab–adalimumab–BSC kezelési szekvenciával.

A Kérelmező komparátorválasztása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, ugyanakkor **nem teljes körű**. Az irányelvi ajánlások és a finanszírozási eljárásrend alapján a ciklosporin és az acitretin is releváns komparátornak tekinthető.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A Kérelmező a relatív hatásosságra vonatkozó adatokat egy 2022-ben megjelent Cochrane review és metaanalízisből származtatta. Az elemzésbe 18 év feletti, középsúlyos és súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegek kerültek bevonásra. Az elemzés randomizált kontrollált vizsgálatok felhasználásával készült, melyekben nem biológiai szisztémás szerek (acitretin, ciklosporin, fumársav-észterek, metotrexát) és biológiai kezelések szerepeltek. A primer végpont a PASI 90 volt (azon betegek aránya, akik az indukciós fázisban [8-24. hét] legalább 90%-os javulást értek el a Psoriasis Area and Severity Index-ben), továbbá az indukciós fázis alatti súlyos nemkívánatos események (SAE) előfordulása.

Eredmények: Minden aktív beavatkozás esetén a betegek nagyobb arányban értek el PASI 90-et, mint placeboval. A biológia terápiák hatásosabbnak bizonyultak, mint a nem biológiai kezelések. Nem volt jelentős különbség az egyes beavatkozások és a placebo között a SAE kockázata tekintetében. **Összességében** az NMA felhasználhatósága a fumársav-észterek (még inkább a dimetil-fumarát) és a metotrexát relatív hatásosságának megítélésére erősen korlátozott és jelentős bizonytalansággal terhelt. Továbbá az elemzés eredményei alapján a fumársav kezelés superioritása a metotrexát kezeléshez képest nem igazolt egyik vizsgált végponton sem.

Az abszolút kockázatcsökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő / betegszám kiszámítása az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai miatt nem megvalósítható, továbbá a klinikai többletelőny meglétének nem igazolható volta miatt nem releváns.

A TéF célzott irodalomkeresés során azonosított továbbá a relatív hatásosság szempontjából két releváns direkt és egy indirekt összehasonlító vizsgálatot, amikben a bemutatott NMA-hoz hasonlóan nem kizárólag dimetil-fumarátot alkalmaztak. Az indirekt összehasonlító vizsgálatban és a direkt összehasonlító vizsgálatok egyikében nem mutatkozott szignifikáns különbség a metotrexát és a fumársav-észterek hatásosságában, míg a másik, direkt összehasonlító vizsgálatban a metotrexát szignifikánsan jobban teljesített a PASI 75, PASI 90, PGA 0-1, DLQI végpontokon, továbbá a terápia mellékhatások miatti felfüggesztési aránya is magasabb volt a fumarátcsoportban.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés alapját az előző fejezetben részletezett hálózatos metaanalízis képezte.

A Beadvány orvosszakmai mellékletében a Kérelmező hangsúlyozta, hogy: „*Jelen kérelem szempontjából releváns indikáció az előzetesen szisztémás kezelésben nem részesült, közepesen súlyos- súlyos pikkelysömör kezelése.*”

A Téf felhívja a figyelmet, hogy a Kérelemben megjelölt indikációs pontok (kivéve EÜ90 20/a) súlyos psoriasisra vonatkoznak, a hálózatos metaanalízisben közepsúlyos és súlyos betegségben szenvedő résztvevők szerepeltek, súlyosság szerinti alcsoportelemzés nem készült.

A Téf felhívja a figyelmet, hogy a hálózatos metaanalízisben korábban kezelt és nem kezelt betegek is részt vettek, nem állt rendelkezésre elegendő adat ezen alcsoportok elkülönítésére.

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 a dimetil-fumarát terápia alapesetben metotrexát terápiával került összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 14 napos ciklusokban 10 éves időtávval, figyelembe véve a betegkör átlagos életkorát nem élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, BRIDGE vizsgálat mintáját alapul véve készítették el, valamint a hálózatos metaanalízis alapján.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a dimetil-fumarát, metotrexát összevető NMA vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a dimetil-fumarát terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,03 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a metotrexá komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 10 éves időtávon. Ennek megfelelően a dimetil-fumarát terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

A dimetil-fumarát terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a PASI 75 állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Skilarence gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX %.

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 a dimetil-fumarát terápia esetében (rendre 10%, 20%, 30%, 40%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 135, 270, 403 és 536 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a dimetil-fumarát listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft/ XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a dimetil-fumarát terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A metotrexát komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft- XXX Ft- XXX Ft, illetve XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

Az elkészített elemzések eredményeit ugyan nem befolyásolja, de annak relevanciáját érintheti, hogy a Kérelmező a TéF által javasolt és publikusan elérhető Strukturált Kérelmezői Sablon helyett saját dokumentumsablont használt a klinikai és egészség-gazdaságtani elemzések elkészítéséhez. A Technológia-értékelő Főosztály kerülendő gyakorlatnak tartja a Strukturált Kérelmezői Sablontól eltérő dokumentumsablont használatát, mert az növeli az elemzések közötti heterogenitást, és nehezíti a kritikai értékelési módszertan alkalmazását.

7.1. Orvosszakmai limitációk

A kérelemben négy indikációs pont is megjelölésre került, ugyanakkor a kérelmezett pontokon támogatott készítmények hatástani csoportok szerinti megoszlása, továbbá az irányelvek és a hazai támogatási rend alapján azonosított releváns komparátorok támogatási kategóriája alapján a megjelölt indikációs pontok közül az **EÜ90 14/a.** pont tekinthető a legmegfelelőbbnek.

A Beadvány orvosszakmai mellékletében a Kérelmező hangsúlyozta, hogy: *„Jelen kérelem szempontjából releváns indikáció az előzetesen szisztémás kezelésben nem részesült, közepesen súlyos- súlyos pikkelysömör kezelése.”* A TéF megjegyzései ezzel kapcsolatban az alábbiak:

- A Kérelemben megjelölt indikációs pontok (kivéve EÜ90 20/a) súlyos psoriasisra vonatkoznak, továbbá az EÜ100 77/a1 és 77/a2 pontok esetén $PASI \geq 15$ vagy $BSA \geq 10$ vagy $DLQI \geq 10$ a megkötés
- a finanszírozási eljárásrendben $PASI \geq 10$ vagy $BSA \geq 10\%$ vagy $DLQI > 10$ számít súlyosnak
- a klinikai vizsgálatban ($PASI > 10$, $BSA > 10\%$, $PGA \geq 3$) és a hálózatos metaanalízisben (szisztémás terápiára szoruló, pontosabban nem definiált) középsúlyos és súlyos betegségben szenvedő résztvevők szerepeltek, súlyosság szerinti alcsoportelemzés nem készült.
- Továbbá a hálózatos metaanalízisben korábban kezelt és nem kezelt betegek is részt vettek, nem állt rendelkezésre elegendő adat ezen alcsoportok elkülönítésére.

Az elemzésben a metotrexátkezelés a komparátor terápia. A komparátorválasztás nem teljes körű, az irányelvi ajánlások és a hazai finanszírozási eljárásrend alapján a ciklosporin és az acitretin is releváns komparátornak tekinthető.

Az NMA felhasználhatósága a fumársav-észterek (még inkább a dimetil-fumarát) és a metotrexát relatív hatásosságának megítélésére erősen korlátozott és jelentős bizonytalansággal terhelt. Továbbá az elemzés eredményei alapján a fumársav-észter-kezelés superioritása a metotrexátkezeléshez képest nem igazolt egyik vizsgált végponton sem.

Az NMA-val kapcsolatban felmerült limitációk:

- az elemzés nem csupán dimetil-fumarát bevonásával készült, egyéb fumársav-észtereket is tartalmazott
- csak indukciós fázist elemző klinikai vizsgálatok kerültek bevonásra (8-24 hét), a hosszú távú relatív hatásosság és biztonságosság az elemzés alapján nem megítélhető

- az elemzés primer végpontja a PASI 90 (és SAE) volt, ugyanakkor a fumarátok bevont vizsgálatain ez nem szerepelt a primer végpontok között, az evidenciák bizonyossága a PASI 90 esetében a metotrexát és a fumarátok esetén is közepes-alacsony
- az elemzés főképpen az egyes gyógyszer-csoportok (placebo, nem biológiai és biológiai szerek) közötti és a biológiai készítmények csoportján belüli különbségekre fókuszál, az egyes nem biológiai szisztémás szerek relatív hatásosságára vonatkozó eredmények korlátozottan felhasználhatók (többek között a kevés rendelkezésre álló adat és a vizsgálati elrendezések miatt)
- kevés bevont vizsgálat értékelt az acitretin, a ciklosporin, a fumársav-észterek és a metotrexát hatásosságát, ezért ezeknek a szereknek az eredményei fenntartásokkal kezelendők
- a fiatal életkor (átlag 44,5 év) és a betegség átlagosan magas súlyossági szintje (átlagosan PASI 20,4 a kiinduláskor), illetve a major komorbiditások alacsony aránya nem feltétlenül jellemző a napi klinikai gyakorlatban látott betegekre

A Téf célzott irodalomkeresés során azonosított továbbá a relatív hatásosság szempontjából két releváns direkt és egy indirekt összehasonlító vizsgálatot, amikben a bemutatott NMA-hoz hasonlóan nem kizárólag dimetil-fumarátot alkalmaztak. Az indirekt összehasonlító vizsgálatban, továbbá a direkt összehasonlító vizsgálatok egyikében nem mutatkozott szignifikáns különbség a metotrexát és a fumársav-észterek hatásosságában, míg a másik direkt összehasonlító vizsgálatban a metotrexát szignifikánsan jobban teljesített a PASI 75, PASI 90, PGA 0-1, DLQI végpontokon, továbbá a terápia mellékhatások miatti felfüggesztési aránya is magasabb volt a fumarát-csoportban.

A pivotális klinikai vizsgálatban a dimetil-fumarát monoterápia és a Fumaderm készítmény (dimetil-fumarátot és monoetil-fumarát sókat tartalmazó fix kombináció) noninferioritása igazolódott, ugyanakkor a Fumaderm biztonságossági profilja nem feltétlenül általánosítható a terápiás csoportok különbségei miatt. A vizsgálat csupán 16 hetes volt, így a hosszú távú biztonságossági profil ez alapján nem megítélhető.

A BRIDGE vizsgálatban a résztvevők közel egynegyede hagyta abba a terápiát mellékhatások miatt.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező által benyújtott indirekt összehasonlító vizsgálat alapján a PASI75 végponton statisztikailag szignifikáns különbség nem volt igazolható a dimetil-fumarát kezelés javára az metotrexát kezeléssel szemben. 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 jelentős hatású. A terápiák között azonos hatásosságot feltételezve a vizsgált 10 éves időtávon (a Skilarence termelői árának XXX %-os árcsökkenése esetén) teljesül a költségminimalizáció.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE (2017.09.06.) az alábbi feltételekkel javasolja a készítmény alkalmazását:

- súlyos esetben: PASI \geq 10 ÉS DLQI $>$ 10;
- nem megfelelő válasz más szisztémás terápiákra, beleértve a ciklosporint, metotrexátot és PUVA-t, vagy ezek a lehetőségek ellenjavalltak, illetve nem tolerálhatók;

- STOP szabály mellett, ha a betegség a 16. hétig nem reagált megfelelően a kezelésre. Megfelelő a terápiás válasz, ha bekövetkezik:
 - a PASI-pontszám (PASI 75) 75%-os csökkenése, vagy
 - a PASI pontszám 50%-os csökkenése (PASI 50) ÉS a DLQI 5 pontos csökkenése.

Az **IQWiG** (2017.12.22.) és a **G-BA** (2018.03.16.) megfelelő komparátor terápiáknak a korábban szisztémás kezelésben nem részesült betegek esetén a fumársav-észtereket, ciklosporint, metotrexátot, PUVA-t és szekukinumabot tekintette, abban a betegkörben pedig, akik nem megfelelően reagáltak a szisztémás kezelésekre (beleértve a ciklosporint, metotrexátot vagy PUVA-t), vagy ezek a kezelések ellenjavalltak vagy intolerancia áll fenn: az adalimumabot, infliximabot, usztekinumabot és szekukinumabot. Az irodák állásfoglalása szerint a készítmény hozzáadott értéke egyik csoportban sem bizonyított, mivel a kérelmező nem mutatott be megfelelő adatokat a hozzáadott érték bizonyítására.

Az **NCPE** (2018.02.06.) rapid review keretében teljes értékelés elvégzését javasolta, majd a készítmény 2019. februárban – ártárgyalásokat követően – befogadásra került.

Az **SMC** (2018.04.09.) a készítmény támogatását azon betegek esetén javasolta, akiknél az egyéb nem biológiai terápiák (pl. ciklosporin, metotrexát, acitretin) mellett nem jelentkezett megfelelő terápiás válasz, és akik nem alkalmasak biológiai terápiára az aktuális betegség státuszuk vagy személyes preferenciájuk alapján.

A **HAS** (2019.10.16.) véleménye szerint a készítmény terápiás előnye nem elégséges a támogatáshoz az alacsony hatásosság (placebohoz képest) és kedvezőtlen biztonsági profilja miatt. Továbbá nem állt rendelkezésre olyan adat, ami lehetővé tenné a készítmény helyének meghatározását a terápiás stratégiában más szisztémás, biológiai és nem biológiai kezelésekhöz képest.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **dimetil-fumarát-terápia** nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte nem igazolható a metotrexát komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető PASI 90, SAE, PASI 75 és PGA 0-1 **végpontokon**. Ezt közepes evidenciaszintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá. **A TéF felhívja a figyelmet**, hogy az NMA felhasználhatósága a relatív hatásosság megítélésére erősen korlátozott és jelentős bizonytalansággal terhelt.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a dimetil-fumarát alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a metotrexát komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján a metotrexát komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a dimetil-fumarát költséghatékonyságának igazolásához. A Skilarence társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.



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

- a komparátorválasztás limitációi;
- az NMA felhasználhatóságának korlátozottsága;
- a súlyos betegségben szenvedők és a szisztémás terápia naiv alsoportjára vonatkozó eredmények hiánya.