

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

Az **elmiron 100 mg kemény kapszula, 90x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvétele. A kérelem a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött támogatására** irányul a következő, **létesítésre javasolt**, új indikációs ponton:

„Az elmiron a felnőtteknél glomerulációkkal vagy Hunner-léziókkal, illetve közepesen erős, erős fájdalommal, valamint sürgető és gyakori vizezési ingerrel jellemezhető hólyagfájdalom szindróma kezelésére javallott.”

A készítmény hatóanyaga, a G04BX15 ATC-kódú **pentozán-poliszulfát-nátrium** jelenleg **nem támogatott**.

Az elmiron 100 mg kemény kapszula, 90x alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„Az elmiron a felnőtteknél glomerulációkkal vagy Hunner-léziókkal, illetve közepesen erős, erős fájdalommal, valamint sürgető és gyakori vizezési ingerrel jellemezhető hólyagfájdalom szindróma kezelésére javallott (lásd 4.4 pont).”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	elmiron 100 mg kemény kapszula, 90x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	bene-Arzneimittel GmbH
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/17/1189/001
Forgalomba hozatal dátuma:	2017.06.02.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	-
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2023.02.21-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2023.03.13-ára módosított véleményezési határidővel. A Kérelmező kisebb változtatásokkal nyújtotta be a 200727/1 NEAK regisztrációs számú, 2020-ban megfogalmazott kérelmét.

2. Előzmények

Az **elmiron 100 mg kemény kapszula, 90x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem korábban már átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak (TéF) 200727/1 NEAK regisztrációs számmal 2020-07-30-i érkezési, valamint 2020-09-25-i véleményezési határidővel. Ezt megelőzően a 190314/1 NEAK regisztrációs számmal, 2019-03-26-i érkezési, valamint 2019-05-08-i véleményezési határidővel került átadásra az első kérelem.

A korábbi, 200727/1 NEAK regisztrációs számú kérelem a nevezett termék kiemelt, **indikációhoz kötött** támogatását kérte **új, létesítésre javasolt** indikációs ponton:

EÜ100: „*Felnőtteknél glomerulációkkal vagy Hunner-léziókkal, illetve közepesen erős, erős fájdalommal, valamint sürgető és gyakori vizelési ingerrel jellemezhető hólyagfájdalom szindróma kezelésére.*”

A 190314/1 NEAK regisztrációs számú kérelemhez kapcsolódóan a készítmény első Technológia-értékelő Bizottsági (TÉB) tárgyalására 2019-05-29-én került sor. A TÉB nem támogatta a készítmény támogatásba történő befogadását. A készítményt 2019-07-31-én újratárgyalta a TÉB, és a feltételes támogatás mellett döntött.

A 200727/1 NEAK regisztrációs számú kérelemhez kapcsolódóan a készítmény TÉB tárgyalására 2020-11-04-én került sor.

3. A kérelem értékelése

A jelenlegi beadvány a korábbi, 200727/1 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest a következő, kisebb változtatásokat tartalmazza:

Orvosszakmai szempontok

A Kérelmező három további tanulmányt mutatott be.

- Grigoryan et al, 2022

A vizsgálat célja a pentozán-poliszulfát (PPS) hatásosságának és biztonságosságának értékelése volt BPS/IC-ben (Bladder pain syndrome/interstitial cystitis) szenvedő betegeknél. Az eredmények alapján a szerzők a következő megállapításokat tették. A PPS-kezelés a placebóval szemben statisztikailag szignifikáns hatással van a BPS/IC-ben szenvedő betegek állapotának szubjektív javulására. Nem volt különbség a PPS és más kezelési lehetőségek között. A PPS intravezikális adagolása nem volt jelentős hatással a reszponder rátára. A bevont tanulmányok egyike sem számolt be súlyos mellékhatásokról a beavatkozást követően.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a PPS esetében az alkalmazási előírásban csak az orális adagolás szerepel, így jelen kérelem szempontjából az intravezikális adagolás relevanciája kérdéses.

- Ophoven et al, 2019

Egy szisztematikus áttekintés került elvégzésre a pentozán-poliszulfát hatásosságának felmérésének céljából az intersticiális cystitis/hólyagfájdalom szindróma kezelésében az elvégzett randomizált, kontrollált vizsgálatok körében.). A szerzők konklúziója alapján a metaanalízis megerősítette a korábbi metaanalízisek eredményeit, amelyek szerint a PPS hatásos a placebohoz képest a hólyagfájdalom kezelésében, illetve a vizelési inger és a vizelési gyakoriság csökkentésében, és így az IC/BPS tüneteinek kezelésének egy nyilvánvaló kezelési lehetősége.

- Nickel et al, 2008

A vizsgálat célja az intersticiális cisztitisz (IC) kezdeti diagnózisának felállításától a kezelés megkezdéséig eltelt idő hatásának vizsgálata volt a tünetek későbbi javulására.

A szerzők egy retrospektív elemzést végeztek el, 128 IC-s beteg körében, akiket egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos klinikai vizsgálatban napi 300 mg pentozán-poliszulfát-nátriummal (PPS) kezeltek 32 héten keresztül. A vizsgált végpontok közé tartozott az O'Leary-Sant Intersticiális Cystitis Symptom Index (ICSI) és az O'Leary-Sant Intersticiális Cystitis Problem Index (ICPI). Korai kezelésnek minősült az IC diagnózis felállítását követő 6 hónapon belül megkezdett, a késői kezelés definíció szerint az IC diagnózis felállítását követő 24 hónapon túl megkezdett kezelés volt. A hatásossági adatokat az ITT populációban, és az ún. last-observation-carried-forward populációban elemezték. A szerzők következtetése szerint az IC diagnózis felállítását követő 6 hónapon belül megkezdett PPS kezelés összefüggésbe hozható a betegek tüneteinek nagyobb mértékű javulásával.

A **Kérelmező** továbbá bemutatta a 2022-ben publikált EAU (European Association of Urology) irányelvének vonatkozó ajánlásait. A Kérelmező megállapította, hogy az EAU legfrissebb klinikai irányelve alapján az orális pentozán-poliszulfát (PPS) kezelés hatásos a fájdalom és a PBPS kapcsolódó tüneteinek kezelésére. Kiemelendő továbbá, hogy a PBPS (Primary bladder pain syndrome) kezelésében csak és kizárólag az orális PPS kezelés kapta meg a legerősebb evidenciaszintű (1a) klinikai bizonyíték minősítést, azaz ebben az indikációban az orális PPS kezelés rendelkezik a legrobustusabb klinikai bizonyítékokkal a kezelés hatásosságáról és biztonságosságáról.

Az **OGYÉI TéF megjegyzi**, hogy az EAU 2022-ben megjelent irányelvének ajánlása nem változott a korábbi, 2017-ben megjelent, PPS-re vonatkozó ajánlásokhoz képest. A gyógyszeres kezelések közül a PPS alkalmazása erős ajánlásként javasolt, hasonlóan az

amitriptilinhez, illetve az intravezikális alkalmazású kezelések sikertelensége esetén a botulinum toxin A + hydrodistension alkalmazáshoz.

Az **OGYÉI TéF továbbá kiemeli**, hogy a pentozán-poliszulfát-nátriumot (PPS) tartalmazó gyógyszerek alkalmazásával összefüggésben – főként tartós alkalmazást követően – pigmentáló maculopathia ritka eseteiről számoltak be. A látási tünetek közé tartozhatnak az olvasási nehézséggel kapcsolatos panaszok, torz vizuális érzékelés, megváltozott színlátás és/vagy az alacsony vagy csökkent megvilágítású környezethez történő lassú alkalmazkodás. A PRAC értékelését követően a szemészeti vizsgálatokra vonatkozó ajánlásokat frissítették az alkalmazási előírásban. A pigmentáló maculopathia korai felismerése érdekében minden betegnél szemészeti vizsgálatot kell végezni a PPS 6 hónapos alkalmazása után, és ha nincs eltérés, akkor 5 évenként rendszeresen (vagy látási panaszok esetén gyakrabban). Komoly szemészeti eltérések esetén azonban a vizsgálatot évente kell ismételni. Ilyen esetekben megfontolandó a kezelés leállítása.

Egészség-gazdaságtani szempontok

A jelenlegi beadvány az első, 190314/1 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest az alábbi változtatásokat tartalmazza:

- az elmiron termelői árát a Kérelmező XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelte, így éves szinten az elmiron terápiás költsége XXX Ft-ról XXX Ft-ra nő.
- a háziorvosi vizit költségét XXX Ft-ról XXX Ft-ra, az urológusi vizsgálat költségét XXX Ft-ról XXX Ft-ra az egyéb költségeket pedig XXX Ft-ról XXX Ft-ra változtatta.
- A költségek változtatása miatt az ICER értéke XXX Ft/QALY-ról XXX Ft/QALY-ra változik, mellyel a költséghatékonysági következtetés nem változik.
- Költségvetési hatás esetén a megváltozott költségek és az egészség-gazdaságtani irányelv módosulása miatt, változatlan betegszámmal számolva a támogatási áramlás várhatóan XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft lenne.

A Technológia-értékelő Főosztály a jelen támogatási kérelem mellékleteként benyújtott elemzés bemeneti adatai alapján, a korábbi kérelem részeként benyújtott egészség-gazdaságtani modellben sikeresen reprodukálta a Kérelmező számításait.

Az elemzésben számszerűsített többlet-egészségnyereség alapján releváns küszöbérték az egy főre jutó GDP másfélszerese, 8 535 905 Ft lenne, az alapeseti elemzésben elvárt árcsökkenés a költséghatékonyság igazolásához XX% lenne az elemzésben szereplő termelői árhoz képest.

Magyarországi adatok

A Kérelmező továbbá bemutatta a Kéri Pharma Hungary Kft. a kezeléssel kapcsolatos magyarországi tapasztalatait, melyek - aggregált és anonimizált adatokon alapuló - szakorvosi visszajelzések alapján állnak rendelkezésre. A 25 kezelt beteg esetében rendelkezésre álló

adatok alapján a betegek 92%-a tapasztalt javulást a kezelésének hatására, a terápia kezdetétől számított, átlagosan 3 hónapon belül tapasztaltak (minimum 1, maximum 6 hónap). A betegek által észlelt javulás módja és mértéke közel hasonló: a fájdalom csökkenése vagy megszűnése, illetve a vizeléssel kapcsolatos panaszok enyhülése (ritkább vizezés, nagyobb vizelet porciók).

Az **OGYÉI Téf továbbá megjegyzi**, hogy a 2022. decemberi gyógyszerforgalmi adatok alapján az elmiron 78 fő esetében került kiváltásra az adott hónapban, ill. 163 fő esetében 2022-ben. Ez alapján kérdéses a 25 fős minta eredményeinek általánosíthatósága.

Nemzetközi értékelések

A NICE 2019-ben megjelent technológia-értékelése javasolja a pentozán-poliszulfát támogatását a következő klinikai és költségekre vonatkozó feltételekkel

- csak olyan esetekben, amikor a betegség nem mutatott válaszreakciót egy megfelelően alkalmazott, standard, szájon át adott kezelésre,
- nem alkalmazható együttesen hólyaginstillációval,
- bármilyen korábbi hólyaginstillációs kezelés felfüggesztésének oka nem a hatástalanság volt,
- szakellátásban alkalmazzák,
- a Kérelmező a szerződésben meghatározott áron biztosítja a készítményt.

Az SMC 2019-ben megjelent értékelése javasolja a készítmény támogatását a költséghatékonyság teljesülése esetén. A HAS 2019-ben megjelent értékelése a klinikai többletelőny hiányát állapította meg a pentozán-poliszulfát esetében. Az NCPE 2019-ben megjelent véleménye a pentozán-poliszulfát teljeskörű értékelését javasolja. A CADTH a pentozán-poliszulfát-nátrium perioperatív alkalmazásának biztonságosságáról készített irányelvet 2017-ben. Az IQWiG, ICER-Review szervezetek esetében nem azonosítható értékelés.

4. Konklúzió

A benyújtott kérelem és a mellékletei nagy részben megegyeznek a 200727/1 NEAK regisztrációs számú 2020-as beadvánnyal és mellékleteivel. A Kérelmező az orvosszakmai melléklet kiegészítéseként három tanulmányt, az EAU 2022 ajánlását és a Magyarországon kezelt betegek eredményeit mutatta be. Az egészség-gazdaságtani mellékletben a Kérelmező a termelői árat módosította, illetve átvezette a legutóbbi, 200727/1 NEAK regisztrációs számú kérelemben megtett, egységköltségekre vonatkozó változtatásokat, továbbá a módosult egészség-gazdaságtani irányelvnek megfelelően kiszámította a 4 éves időtartamra vonatkozó költségvetési hatást.

Tekintettel az eljárási folyamat sajátos jellemzőire, a Téf nem módosítja korábbi véleményét.