

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Briumvi 150 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött támogatását kéri** a következő indikációs ponton:

EÜ100 34 - Sclerosis multiplex esetén a meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján

A készítmény hatóanyaga, az L04AG14 ATC-kódú ublituximab, mely jelenleg nem támogatott.

A Briumvi 150 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

A Briumvi a sclerosis multiplex relabáló formáiban (RSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál, ha a betegség aktivitását klinikai vagy képalkotó jellemzők alapján megerősítették.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	sclerosis multiplex relabáló formáiban (RSM) szenvedő felnőtt betegek, akiknél a betegség aktivitását klinikai vagy képalkotó jellemzők alapján megerősítették	ublituximab (az alkalmazási előírás szerinti adagolásban)	natalizumab, fingolimod, ponesimod, cladribin, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab.	relapszusok száma, évesített relapszusráta (ARR), gadolinium-halmozó léziók, életminőség, biztonságosság
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	RSM-ben szenvedő (2010-es McDonald kritériumok szerint) és az előző két évben igazolt (klinikai és képalkotó jellemzőkkel meghatározott) betegségaktivitással, felnőtt betegek	ublituximab infúzióban az 1. hét 1. napján 150 mg, majd a 3. hét 15. napján 450 mg-ra emelkedtek, és folytatódottak 450 mg-mal a 24. héten, 48. héten és 72. héten	direkt: teriflunomid indirekt: placebo, alemtuzumab, cladribine, dimethyl fumarate, diroximel fumarate, fingolimod, glatiramer acetate, interferon beta (IFN β)-1a, IFN β-1b, mitoxantrone, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab, ozanimod, pegylated IFN β-1a, ponesimod, siponimod, and teriflunomide	ARR 3mCDP, 6mCDP
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	RRMS felnőtt betegek	ublituximab (az alkalmazási előírás szerinti adagolásban)	ofatumumab: (az alkalmazási előírás szerinti adagolásban)	ARR, CDP-6

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 sclerosis multiplex kezelésére nincs kuratív terápia, a RSM-ben jelenleg alkalmazott betegségmódosító kezelések a relapszusok kockázatát, ill. a betegség következtében kialakuló rokkantság progresszióját csökkenthetik.

Az UpToDate szakértői portál legfrissebb evidenciákon alapuló irodalom-áttekintése alapján RRSM esetén fontos a DMT terápia mielőbbi elkezdése. A terápia megkezdésének módja nincs egységesen meghatározva, a döntést az orvos és a beteg közösen hozza meg, figyelembe véve az állapotot, preferenciákat, mellékhatásokat és a készítmények elérhetőségét.

Az UpToDate az SM monoklonális antitestes betegségmódosító terápiás (DMT) lehetőségeivel kapcsolatban a következőket írja. A monoklonális antitestek közé tartozik a natalizumab és biohasonlói, számos CD20-ellenes szer (okrelizumab, rituximab, ofatumumab, **ublituximab**) és az alemtuzumab. Ezek a DMT-k nagy hatékonyságúak, és előnyben részesíthetők az aktívabb betegségben szenvedő betegek esetében.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban (EÜ100 34. ponton) jelenleg támogatott terápiák: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fingolimod, dimetil fumarát, teriflunomid, glatiramer acetát, ofatumumab, alemtuzumab, cladribin, siponimod, ocrelizumab, natalizumab.

A hatályos finanszírozási eljárásrend alapján a magas aktivitású betegségben alkalmazható terápiák: natalizumab, fingolimod, ponesimod, cladribin, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az ofatumumab kezelés a komparátor terápia.

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

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatokban a teriflunomid-kezeléssel szemben értékelték a kérelmezett terápia relatív hatásosságát és biztonságosságát.

A választott komparátorral (ofatumumab-kezeléssel) direkt összehasonlító vizsgálat hiányában, indirekt összehasonlítás került benyújtásra. A hálózatos meta-analízisben a placebóval szembeni relatív hatásosságot értékelték az ARR, a 3-hónapos, illetve 6-hónapos igazolt fogyatékosági progresszió (3mCDP, 6mCDP) végpontokban. A placebóval szembeni eredmények alapján rangsorolták a terápiákat. A három leghatásosabb kezelés a placebóval szemben minden egyes kimenetel tekintetében a monoklonális antitest (mAb) terápiák voltak:

- alemtuzumab, ofatumumab és ublituximab az ARR végpont esetében;

- alemtuzumab, ocrelizumab és ofatumumab a 3mCDP esetében;

- alemtuzumab, natalizumab és vagy ocrelizumab vagy ofatumumab (attól függően, hogy a CDP definíciót a bevont ofatumumab vizsgálatokban használták) a 6mCDP esetében.

Következtetés: Az RMS esetében a leghatásosabb DMT-k a mAb-terápiák voltak. Az újabb terápiák közül csak az ublituximab került a három leghatékonyabb kezelés közé, és az is csak az ARR végpontban.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai miatt nem megvalósítható.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az indirekt összehasonlítás adatai kerültek felhasználásra.

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 az ublituximab terápia alapesetben az ofatumumab terápiával került összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 éves ciklusokban 63 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (35 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, ULTIMATE I és II klinikai vizsgálatok mintáját alapul véve, egy hálózatos metaanalízis eredményeit felhasználva készítették el az RRMS-es betegek alcsoportjára.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai egy hálózatos metaanalízisből, a hasznossági adatok irodalmi forrásból, 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 az ublituximab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az ofatumumab komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 63 éves időtávon. Ennek megfelelően az ublituximab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (11 741 838 Ft/QALY). A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke XX%.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy az NMA alapján a klinikai többletelőny megléte nem megállapítható az ublituximab javára az ofatumumab komparátorral szemben, így a benyújtott költség-hasznossági elemzés eredménye nem segíti a döntéshozatalt.

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 Briumvi terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 117, 154, 196 és 277 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Briumvi készítmény listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, éves terápiás költsége az első évben XXX Ft, a 2. évtől XXX Ft. A komparátor Kesimpta gyógyszeres kezelés költsége az első évben XXX Ft, a 2. évtől XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a Briumvi terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A Kesimpta és Ocrevus komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Kérelmező a költségvetési hatás becslése során a Briumvi és Kesimpta terápiák esetén nem számolt a kezdő dózisok költségével, így a számszerűsített bruttó és nettó költségvetési hatások alulbecsültek.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A választott komparátorral direkt összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre.

A Kérelmező által a relatív hatásosság alátámasztására benyújtott indirekt összehasonlításban az egyes aktív terápiák placebóval szembeni hatásosságára vonatkozó eredmények kerültek meghatározásra, és a terápiákat ezen értékek alapján rangsorolták.

A kérelmezett terápiának a választott komparátorával szembeni relatív hatásosságáról, a két terápia közti hatásosságbeli különbség mértékéről és irányáról megalapozott következtetést levonni nem lehetséges a hálózatos meta-analízis alapján.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező által benyújtott indirekt összehasonlító vizsgálat alapján a klinikai többletelőny megléte nem megállapítható az ARR és CDP-6 végpontokon az ublituximab kezelés javára az ofatumumab 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 az ublituximab termelői árának XX%-os árcsökkentése esetén teljesül a költségminimalizáció.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modellezett időtáv túlságosan hosszú. A Human Mortality Database 2020-as adatai alapján 35 évesen a várható élettartam 41,56 év Magyarországon, amely jóval alacsonyabb, mint a Kérelmező által használt 63 éves időtáv. Az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget is befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE 2024. decemberben közzétett állásfoglalása szerint támogatja, cost-comparison elemzés alapján. Az értékelés kitér arra, hogy az ublituximabot nem hasonlították össze klinikai vizsgálatban az okrelizumabbal és az ofatumumabbal. Egy közvetett összehasonlítás eredményei azonban arra utalnak, hogy valószínűleg hasonló előnyökkel rendelkeznek ezek a terápiák.

A skót SMC 2025. januári állásfoglalása alapján korlátozással támogatja. A korlátozás: a klinikai vagy képalkotó jellemzők alapján meghatározott aktív betegségben szenvedő, relapszáló-remittáló sclerosis multiplex (RRMS) kezelése. Az ublituximab egy további kezelési lehetőséget kínál az anti-CD20 monoklonális antitestek csoportjában.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az ublituximab terápia nyújtotta a klinikai többletelőny megléte nem megállapítható az ofatumumab terápia komparátorhoz viszonyítva, az évesített relapszusráta végponton. Ezt alacsony evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, támogatott terápiás alternatívák elérhetőek.

A Kérelmező a rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az ublituximab alkalmazásával többletköltséget és többlet-egészségnyereséget számszerűsített az ofatumumab komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján az ublituximab költséghatékonysága az ofatumumab komparátorral szemben nem megítélhető. A terápiák között azonos hatásosságot feltételezve az ublituximab termelői árának XX%-os árcsökkentése esetén teljesül a költségminimalizáció. A Briumvi társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményezne a finanszírozó részére.