

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Poteligeo 4 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő, alkalmazási előírásban szereplő indikációban, új tételes pont létrehozásával:

A POTELIGEO olyan mycosis fungoidesben (MF) vagy Sézary-szindrómában (SS) szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik legalább egy előző szisztémás terápiában részesültek.

A készítmény hatóanyaga, a **mogamulizumab**, jelenleg nem támogatott.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a mogamulizumabhoz jelenleg két ATC-kód tartozik: az NNGYK (OGYÉI) Gyógyszeradatbázisában és az EMA-nál az **L01XC25** kód szerepel, míg a WHO-nál, a készítmény alkalmazási előírásában és a TB támlapon is az **L01FX09** ATC-kód van feltüntetve.

A Poteligeo 4 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat megegyezik a kérelmezett indikációval.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	előrehaladott állapotú (IIB-IV. stádium), legalább egy előző szisztémás terápiára elégtelenül reagáló, MF-ben vagy SS-ben szenvedő felnőtt betegek	1 mg/testsúlykg, intravénás infúzióban adva: az első 28 napos ciklusban hetente, a rákövetkező 28 napos ciklusokban kéthetente (a progresszióig vagy az elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig)	bexaroten , acitretin, peginterferon-α-2a , alemtuzumab, metotrexát, gemcitabin , liposomális doxorubicin, klórambucil , extrakorporális fotoférezis, TSEB, hematológiai kemoterápiás protokollok, allogén őssejt-transzplantáció	PFS, OS, HRQoL
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Direkt összehasonlítás (MAVORIC vizsgálat): 18≤ éves, MF-fel vagy SS-sel (IB-IVB stádium) diagnosztizált felnőtt betegek (ECOG-pontszám ≤1), akiknél legalább 1 előző szisztémás terápia sikertelen volt	1 mg/testsúlykg mogamulizumab intravénásan: az első 28 napos ciklusban hetente (az 1., 8, 15. és 22. napon), a további 28 napos ciklusokban az 1. és a 15. napon adagolva	szájon át napi 400 mg vorinosztát (Európában nem törzskönyvezett hatóanyag)	PFS az ITT-populációban (a randomizálástól a progresszióig vagy a bármely okból bekövetkezett halálig eltelt idő, 36 hónapig értékelve); ORR; HRQoL; viszketés értékelése
	Indirekt összehasonlítás: 18≤ éves, MF-fel vagy SS-sel (IIB-IV stádium) diagnosztizált felnőtt betegek, akiknél legalább 1 előző szisztémás terápia sikertelen volt		bexarotén, interferon, metotrexát, TSEB, ECP, monokemoterápiák; off label mono- és polikemoterápiák; aSCT	OS a MAVORIC vizsgálat mogamulizumab-kara vs az Egyesült Királyság standard of care RW adatok alapján
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Előrehaladott MF-ben vagy SS-ben szenvedő felnőttek, akik legalább egy korábbi szisztémás terápiában részesültek, és alkalmatlanok vagy refrakterek a BV-kezelésre	1 mg/testsúlykg mogamulizumab intravénásan: az első 28 napos ciklusban hetente (az 1., 8, 15. és 22. napon), a további 28 napos ciklusokban az 1. és a 15. napon adagolva	metotrexát, bexarotén, interferon- α -2a, gemcitabin, CHOP, liposomális doxorubicin, PUVA, ECP, TSEB	NTFS (betegségkontroll, a következő kezelésig vagy a halálig eltelt idő)

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján; MF: Mycosis fungoides; SS: Sézary syndrome; PFS: Progression-free survival; OS: Overall survival; HRQoL: Health-related quality of life; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention-to-treat; ORR: Overall response rate; TSEB: Total skin

electron beam therapy; ECP: Extracorporeal photopheresis; aSCT: BV: Brentuximab vedotin; Allogeneic stem cell transplantation; RW: Real-world; PUVA: Psoralen+UVA; NTFS: Next treatment-free survival

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A cutan T-sejtes lymphomák kezelése a pontos patológiai besorolástól és a betegség stádiumától függ. Utóbbit a bőrtünetek jellege (folt-plakk-tumor-erythroderma), a folyamat kiterjedése (testfelület érintettsége 10% alatti / 10% feletti / 80% feletti), illetve a nyirokcsomó- és belső szervi érintettség határozza meg. A betegségcsoport kezelése diagnózis- és stádiumfüggő, ugyanakkor mindig individuális.

Korai (IA-IIA) stádiumok kezelésében a bőrre irányuló kezelések játsszák a döntő szerepet. Ha a beteg szisztémás kezelésre is szorul és/vagy az előrehaladott betegség (IIB–IV. stádium) már szisztémás terápiát igényel, az alábbi kezelések egyike vagy kombinációja jöhet szóba (UpToDate):

- **brentuximab-vedotin**
- **mogamulizumab**
- **kis dóziszú metotrexát** (orálisan vagy intravénásan)
- **szisztémás retinoidok** (orális bexarotén; off-label izotretinoin és acitretin)
- **PUVA** (pszoralén + UVA-fotokemoterápia) heti többszöri alkalommal
- **ECP** (extrakorporális fotoférezis)
- **interferon- α** (EORTC: ennek hiányában **peginterferon- α**)
- **hisztin-deacetiláz-inhibitorok: vorinostát, romidepszin**
- **alemtuzumab** (III és IVA stádium esetén)

Az ESMO, illetve az EORTC ajánlásaiban szereplő további kezelés:

- **TSEB** (a teljes bőrfelület elektronsugár-kezelése)

Az agresszív kórkép kezelésében a nemzetközi irányelvek (ESMO, EORTC, NCCN) és az UpToDate szerint az alábbi terápiák alkalmazhatók:

- monokemoterápiák: **gemcitabin**; (pegilált) **liposzomális doxorubicin**; pralatrexát; fludarabin; pentosztatin; ciklofoszfamid; klórambucil; etopozid; pembrolizumab
- **kombinált kemoterápiák (CHOP, -szerű)** – a leggyakrabban alkalmazott kezelések:
 - o ciklofoszfamid–vinkrisztin–prednizon–doxorubicin (CHOP)
 - o ciklofoszfamid–vinkrisztin–prednizon (CVP)
 - o ciklofoszfamid–doxorubicin–vinkrisztin–etopozid (CAVE)
 - o CVP + metotrexát (COMP)
- **sugárterápia**

A készítményeket terápiás vonalak szerint a 2. táblázat foglalja össze (Szakonyi és mtsai, 2023):



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 219

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.hu

Web: <https://nngyk.gov.hu/>

2. táblázat: Az előrehaladott stádiumú MF és SS kezelése a nemzetközi irányelvek szerint

2024. április 18.

Regisztrációs szám: Téf/43/24

4. oldal

ESMO	MF St. III	SS	IV A2/IVB	
1. vonal	• SDT ± retinoidok, IFN α • ECP± IFN±retinoidok alacsony dózisú MTX	• ECP ± IFN α ± retinoidok • IFN ± PUVA • Chlorambucil + prednisolon • Alacsony dózisú MTX	• Gemcitabin • Doxorubicin • Brentuximab-vedotin	
2. vonal	• TSEB	• Gemcitabin • Liposzomális doxorubicin • Kombinált kemoterápia • Alacsony dózisú alemtuzumab • Allo-SCT	• Kombinált kemoterápia • Allo-SCT	
EORTC	MF St. III	SS	IVA2/IVB	
1. vonal	• SDT ± retinoidok, IFN α • ECP ± IFN α ± retinoidok • Alacsony dózisú MTX • TSEB	• ECP • Chlorambucil + prednisolon • ECP/PUVA ± IFN α ± retinoidok • Alacsony dózisú MTX	• Monokemoterápia • Gemcitabin • Liposzomális doxorubicin • Polikemoterápia (CHOP, -szerű) • Radioterápia • Alemtuzumab • Allo-SCT	
2. vonal	• Monokemoterápia • Gemcitabin • Liposzomális doxorubicin • Allo-SCT	• Monokemoterápia • Gemcitabin • Liposzomális doxorubicin • Polikemoterápia (CHOP, -szerű) • Alemtuzumab • Allo-SCT		
NCCN	St. III MF	SS (<5 G/l)	SS (>5 G/l)IV	MF IVA2, IVB
Preferált	SDT + Szisztémás kezelések • Bexaroten • Brentuximab-vedotin • ECP • IFN α • MTX • Mogamulizumab • Romidepsin Kombinált terápia: • ECP + IFN α /Retinoid • Fototh. + IFN/Retinoid • Fototh + ECP • Retinoid + IFN	SDT + Szisztémás kezelések • Bexaroten • ECP • IFN α • MTX • Mogamulizumab • Romidepsin • Vorinostat Kombinált terápia: • ECP + IFN α ±/ Retinoid • Fototh. + IFN/Retinoid • Fototh. + ECP • Retinoid + IFN α	SDT + Szisztémás kezelések • Mogamulizumab • Romidepsin Kombinált terápia: • Fototh. + ECP • Fototh. + IFN/Retinoid • ECP + IFN α ±/ Retinoid • Retinoid + IFN α	Szisztémás kezelés + RT • Brentuximab-vedotin • Gemcitabin • Liposzomális doxorubicin • Pralatrexate • Romidepsin
Ajánlott	• Vorinostat	SDT + Szisztémás kezelések • Alemtuzumab • Brentuximab-vedotin • Gemcitabin • Liposzomális doxorubicin • Pembrolizumab • Pralatrexate	SDT + Szisztémás kezelések • Alemtuzumab • Bexarotene • Brentuximab-vedotin • ECP • Gemcitabin • IFN α • Liposzomális doxorubicin • MTX • Pembrolizumab • Pralatrexate • Vorinostat	• Mogamulizumab • Polikemoterápia
Hasznos	SDT + Szisztémás kezelések • Acitretin • Alemtuzumab • Gemcitabin • IFN γ-1b • Isotretinoin • Liposzomális doxorubicin • Pembrolizumab • Pralatrexate Bőrre irányuló kezelések • Fototh. • TSEBT	SDT + Szisztémás kezelések • Acitretin • IFN γ-1b • Isotretinoin	SDT + Szisztémás kezelések • Acitretin • IFN γ-1b • Isotretinoin	MF-LCT • Brentuximab vedotin • Gemcitabin • Liposzomális doxorubicin • Pralatrexate • Romidepsin • Polikemiterápia • Pembrolizumab

2. táblázat

MFSS terápiás ajánlások

MF: mycosis fungoides, SS: Sézary szindróma, SDT: skin directed therapies (bőrre irányuló kezelések), IFN: interferon, ECP: extracorporalis photopheresis, MTX: methotrexat, TSEBT: total skin electron beam therapy (teljes bőrfelület elektronsugár kezelése), PUVA: Psoralen+ultraibolya A-fénykezelés, Allo-SCT: allogenic stem-cell transplantation (allogén őssejt-átültetés), RT: radioterápia, LCT: large cell transformation (nagysejtes transzformáció)

Standard kezdeti terápia nincsen. Általában az immunválaszt megtartó kezelések (pl. retinoidok, kis dózísú metotrexát), vagy immunstimulánsok (pl. interferon) javasoltak a toxikusabb protokollokat megelőzően. A kizárólag a bőrre irányuló kezelésre elégtelenül reagáló, szétterjedt betegség esetén szisztémás terápia javasolt önmagában, vagy a bőrre irányuló kezeléssel kombinációban. Vérérintettség esetén az önmagában vagy a bőrre irányuló kezeléssel kombinációban adott szisztémás kezelés erősebben ajánlott, mint az önmagában adott bőrre irányuló kezelés (Grade 1B). Nyirokcsomó- vagy szervi érintettség esetén a romidepszinkezelés vagy a szisztémás kemoterápia javasolt (Grade 2B). Helyi sugárterápia használható a szisztémás terápiával együtt a visceralis elváltozás vagy a nyirokcsomó-érintettség helyi kezelésére.

A kezdeti szisztémás kezelést követően a legtöbb beteg relabál, de a relapszus is reagálhat ugyanarra a szerre, vagy más bőrre irányuló, illetve szisztémás kezelésre, illetve a váltás is szóba jöhet. Ha a betegséget nem lehet kontrollálni a különféle szisztémás kezelésekkel, a beteget **allogén hematopoetikusőssejt-transzplantációnak (HCT)** vetik alá, mivel az előrehaladott MF-nek és SS-nek ez az egyetlen ismert kuratív terápiája.

A betegeket klinikai vizsgálatban való részvételre ösztönzik.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Magyarországon a kérelmezett indikációban jelenleg támogatott **gyógyszeres terápia** nem érhető el.

Az első vagy másodvonalas szisztémás terápiák közül a retinoid bexarotén nem támogatott készítmény, míg az acitretinkezelés off-label. Az interferon- α kivonása óta a helyette javasolt peginterferon- α -2a-terápia szintén off-label kezelést jelent. A célzott immunterápiák közül az alemtuzumab ugyancsak off-label, a brentuximab-vedotin MF/SS indikációban (CD30+ esetben) egyedi méltányosság keretében érhető el (más indikációban tételesen támogatott). A mogamulizumab befogadása jelen kérelem tárgya. A fentiekén kívül kemoterápiák alkalmazhatók, köztük a metotrexát, a gemcitabin és a liposzomális doxorubicin alkalmazása is off-label. Nem támogatott a non-Hodgkin-lymphomára labellel rendelkező klórambucil sem. A monokemoterápiákon túl hematológiai kemoterápiás protokollok alkalmazhatók.

A másodvonalban **alkalmazható eljárásokat** tekintve a fotoferézis, a teljes bőrfelület elektronsugár-kezelése (TSEB) és az allogén őssejt-transzplantáció jön szóba. A beadvány megemlíti, hogy TSEB-re Magyarországon csak Budapesten van lehetőség.

A TéF által megkérdezett, e betegségek kezelésében járatos szakorvos szerint Magyarországon az előrehaladott **MF-ben** szenvedő betegek első vonalban leggyakrabban acitretint vagy metotrexátot, másodvonalban **bexarotént** vagy **pegilált interferont**, harmadvonalban **brentuximab-vedotint** vagy **gemcitabint** kapnak.

A **Sézary-szindrómában** szenvedő betegek első vonalban ECP kezelést kapnak önmagában vagy kombinációban (leggyakrabban acitretinnel). Ha az ECP nem megszervezhető (az ország lefedettsége egyenetlen, a kapacitások szűkösek), az acitretin (gyakran fénykezeléssel kombinálva) vagy a metotrexát monoterápia a leggyakoribb első vonalbeli kezelés. Másodvonalban a **bexarotén**, harmadvonalban a **brentuximab-vedotin**, illetve a szteroiddal kombinált **klórambucil** a leggyakoribb.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében a magyar *standard of care* kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátorválasztása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

A komparátorválasztás az alábbi limitációval rendelkezik: a *standard of care* komparátor minden kezelést egyenértékűnek feltételez, holott a betegség kezelése individuális megközelítést igényel. Mivel azonban minden eset és az egyéni válaszadás is eltérő, valamint a kezelések vonalbelisége között a határok elmosódottak (amit a kombinációk tovább bonyolítanak), a *standard of care* komparátorválasztás – más lehetőség nem lévén – elfogadható.

Megjegyzendő, hogy a Kérelmező a másodvonalban ajánlott brentuximab-vedotint azért nem szerepeltette a komparátorok között, mivel e hatóanyag betegpopulációja (CD30+-betegek) eltérő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A pivotális MAJORIC vizsgálat egy **nyílt elrendezésű**, nemzetközi, multicentrikus, III. fázisú, randomizált, kontrollált vizsgálat volt relabáló vagy refrakter MF-ben vagy SS-ben szenvedő felnőttek ($18 \leq \text{év}$) kezelésére, akiknél legalább egy előzőleg alkalmazott szisztémás kezelés sikertelennek bizonyult ($n = 372$). A vizsgálatban az intravénás mogamulizumab- ($n=186$) és az orális vorinosztátkezelés ($n=186$) összehasonlítása történt (elsődleges végpont: PFS 7,7 hónap vs 3,1 hónap; fő másodlagos végpont: ORR 28% vs 5%, feltárásos végpont OS 57,17 hónap vs 58,37 hónap).

A III. fázisú MAJORIC vizsgálat alapján a mogamulizumabkezelés szuperior a vorinosztáthoz képest a PFS elsődleges és az ORR másodlagos végpontban 36 hónap után (adatzáras: 2016. december). A feltárásos OS végpont esetén a vorinosztáttal szemben nem volt szignifikáns különbség (adatzáras: 2019. március).

Egy, a MAJORIC vizsgálatot feldolgozó *post hoc* analízis (Cowan és mtsai, 2021) kiértékelte, hogy a vér tumoros elváltozása mint kiindulási jellemző hogyan hatott a beteg válaszára, és azonosította, hogy a vérérintettség (B1 és B2) a mogamulizumabra adott válasz prediktora, amely az összes végpontot befolyásolta (PFS, ORR, a következő kezelésig eltelt idő [TTNT] és bőrérintettség [mSWAT]). A mogamulizumab gyors és fenntartott CD4+ CD26- sejtszám- és CD4:CD8 aránycsökkenést váltott ki. A TEAE-k aránya a B-osztálytól függetlenül bizonyult.

Egy további *post hoc* analízis (Horwitz és mtsai, 2021) kimutatta, hogy a mogamulizumab esetében az előzőleg alkalmazott szisztémás terápiák nem befolyásolták sem az ORR, sem a PFS, sem a válasz időtartama (duration of response, DOR) végpont értékét.

A MAJORIC vizsgálatban a leggyakoribb mogamulizumabhoz köthető TEAE-k az infúzióval összefüggő reakciók, a gyógyszerkiütés, a hasmenés és a fáradtság voltak. A

gyógyszerkiütés volt a leggyakoribb TEAE, amely kezelésmegszakításhoz vezetett. Ugyanakkor nemrégiben leírták, hogy a kiütések megjelenése nagyobb OS értékkel társul (de Masson és mtsai, 2022; Trum és mtsai, 2022).

A Téf a célzott irodalomkeresés során azonosított egy nagyobb, franciaországi, retrospektív, multicentrikus *real-world* vizsgálatot (OMEGA vizsgálat, 2023; n= 122), amelyet felnőtt CTCL-es betegek körében végeztek a mogamulizumab eredményességének és tolerálhatóságának elemzése céljából; az eredményeket betegségek szerinti bontásban (MF és SS) és összesítve is értékelték. Az eredményesség 109 beteg esetén volt értékelhető, az összesített ORR érték 58,5% volt (95% CI: 48,9–68,1), ez SS esetén 69,5%-nak (56,1–80,8), MF esetén 46,0%-nak (31,8–60,7) adódott. A leggyakoribb súlyos gyógyszer mellékhatás a kiütés (a betegek 8,1%-ánál) és az infúzióhoz köthető reakciók (2,4%-ban) voltak. Egy SS-ben szenvedő beteg meghalt a mogamulizumabhoz köthető tumorlízis-szindrómában.

Indirekt összehasonlítás:

Az EMA elfogadta a MAVORIC klinikai vizsgálat elrendezését, a vorinosztát komparátorválasztással egyetemben. A vorinosztát Európában nem engedélyezett (a cég 2009-ben, 206 nap után visszavonta az EMEA-hoz benyújtott kérelmét): nem része az Egyesült Királyságban alkalmazott klinikai gyakorlatnak sem, a *standard of care* részeit képező egyes kezelésekről pedig eleve kevés publikált adat áll rendelkezésre a MAVORIC vizsgálattal történő összehasonlításhoz. Továbbá a MAVORIC vizsgálatban igen sokan váltottak kezelést (*cross-over*). Ezek miatt a rendelkezésre álló, publikált **indirekt, közös komparátor nélküli összehasonlításban** a MAVORIC vizsgálat mogamulizumabkarának OS adatát vetették össze az előzőleg kezelt, előrehaladott stádiumú MF- és SS- betegek *real-world* OS adataival. A 2009-2019 között másodvonalbeli NHS-ellátásban részesült összes beteg adataiból (Hospital Episode Statistics adatbázis, HES) válogatva a MAVORIC vizsgálat beválogatási kritériumainak megfelelően szűrték ki a megfelelő betegeket, majd a vizsgálati és a HES-populációt összehangolták a kiválasztott, jelentősen kiegyensúlyozatlan változók tekintetében. Az elemzés jelentős OS-javulást mutatott a mogamulizumabkezelés javára az Egyesült Királyságban alkalmazott *standard of care*-rel szemben (**OS: 57,2 [40,1-...] vs 17,83 [12,37-24,03]; HR: 0,36; 95% CI: 0,24-0,53**).

A rendelkezésre álló indirekt összehasonlításban OS végpontban többletelőny igazolódott.

Az abszolút kockázatsökkenést 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 elemzés a MAVORIC vizsgálat adataira és a *post hoc* analízisből származó adatokra, továbbá a NICE adatbázisára (*NICE TA577 using real-world data from the London supraregional centre*) támaszkodik. A Kérelmező a beadványban utal arra, hogy az Egyesült Királyságban alkalmazott kezelések magyar megoszlási arányát hazai szakorvosokkal egyeztetve, ez alapján szerepelteti a modellben a magyarországi gyakorlat arányait.

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 mogamulizumab terápia alapesetben egy komparátor kosárral kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hetes ciklusokban 30 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (63 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, MAVORIC vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az mogamulizumab, az vorinostat-et összevető MAVORIC 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 mogamulizumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (2,07 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a komparátor kosárral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a mogamulizumab terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP 3,56-szorosában meghatározott küszöbértéke (24 315 485 Ft/QALY).

A mogamulizumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a progresszió utáni állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a mogamulizumab gyógyszer akvizíciós költségei.

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 mogamulizumab terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 8, 10, 12 és 14 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Poteligeo listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, majd azt követően a gyógyszerkészítmény adagolásával együttjárva fokozatosan XXX Ft-ra csökken. Az a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben mogamulizumab esetén 28 429 950 Ft. A komparátor kosár esetében nincsen esetén nincs egyértelmű különálló gyógyszeres terápiás költség. A komparátor kosár kezelés költsége az első évben 1 695 162 Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a mogamulizumab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A komparátor kosár költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és 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 dokumentumsablon használatát, mert az növeli az elemzések közötti heterogenitást, és nehezíti a kritikai értékelési módszertan alkalmazását.

7.1. Orvosszakmai limitációk

Mivel a kezelés individuális, nem tisztázható, hogy pontosan mit jelent az első- és másodvonal. Így nem tudni, hogy ha egy első vonalbeli terápia sikertelensége után másik terápiát választunk az első vonalbeli kezelések közül, az másodvonalat jelent-e. Továbbá, hogy egy adott kombinációhoz adott újabb szisztémás terápia másodvonalas terápiának számít-e, ha a létrejövő kombináció a szakmai irányelvekben eleve első vonalbeliként ajánlott. Nem tisztázott az sem, hogy a beavatkozások külön vagy hatóanyaggal adott kombinációban együtt számítanak első vonalbeli kezelésnek.

A *standard of care* komparátor minden kezelést egyenértékűnek feltételez, holott a betegség kezelése individuális megközelítést igényel. Mivel azonban minden eset és az egyéni válaszadás is eltérő, valamint a kezelések vonalbelisége között a határok elmosódottak (amit a kombinációk tovább bonyolítanak), a *standard of care* komparátorválasztás – más lehetőség nem lévén – elfogadható.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy mogamulizumab *orphan* gyógyszer, emellett mind a mycosis fungoides, mind a Sézary-szindróma *orphan* betegség. Mindkét betegség esetén fennáll a kielégítetlen terápiás szükséglet.

A kezelés hatásosságát az európai szemmel egykarúnak tekinthető MAVORIC vizsgálat hivatott igazolni; emellett az EMA a készítmény (végleges) forgalomba hozatali engedélyét 2023 nyarán megújította. Azonban bizonytalanság áll fenn az indirekt összehasonlítás elrendezéséből (klinikai vizsgálat adatai vs real-world adatok) adódó torzítási kockázat miatt. Ráadásul a magyar gyakorlatban alkalmazott kezeléseken túl, melyek arányát szakorvosi egyeztetésre alapozta a Kérelmező, magyar betegadatok nem állnak rendelkezésre. Jobb minőségű evidencia azonban valószínűleg nem várható.

A társadalombiztosítási támogatási kérelemben és az NNGYK (OGYÉI) Gyógyszeradatbázisában szereplő ATC-kód nem egyezik meg. A kérelmezett ATC-kód jogszabályi támogatási környezete így nem tisztázott.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a modell nem képes szimulálni, hogy a beteg specifikus kezelésekről beszélhetünk. Figyelembe véve a TéF számár elérhető klinikusi véleményeket ebben az esetben egy egyedi betegút szimulációs modell preferált lett volna. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a beteg specifikus kezelés egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az időtáv, figyelembe véve a teljes populációban való túlélés csak 18 év, túl hosszúnak tekinthető. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A **kanadai CADTH** a kérelmezettől eltérő szövegezésű indikációban értékelte a gyógyszert (*Előzőleg legalább egy szisztémás kezelésben részesült, relabáló vagy refrakter mycosis fungoidesben [MF] vagy Sézary-szindrómában [SS] szenvedő felnőttek kezelésére*). A 2022. november 04-én kelt állásfoglalás a mogamulizumab hatóanyagot feltételekkel ajánlotta. A kezelés megkezdésének egyrészt együttes feltétele az MF vagy SS diagnózisának szövettani megerősítése, IB, IIA, IIB, III vagy IV. stádiumú betegség és legalább egy előzőleg alkalmazott szisztémás terápia kudarca az előírt kezelési idő betartása ellenére; másrészt további feltétel a beteg kielégítő általános állapota; harmadrészt a mogamulizumabkezelés nem alkalmazható aktív vagy kezeletlen központi idegrendszeri áttétek esetén. Hogy a beteg a kezelés folytatására (*megújítás*) jogosult legyen, a kezelőorvosnak fel kell mérnie a betegség progresszióját (négyhetente a bőr és a vér vizsgálata, illetve 3-4 havonta a nyirokcsomó- és szervi érintettség vizsgálata képalkotó technológia segítségével) és hogy a toxicitás mértéke elfogadható-e. A gyógyszer *felírására* csak olyan klinikus jogosult, aki az MF vagy SS kezelésében jártas és tapasztalt. A kezelést olyan onkológiai járóbeteg-szakrendelésen vagy infúziós centrumban kell felügyelni és alkalmazni, amelyben kellő szakértelemmel alkalmaznak szisztémás terápiákat. Mindezek mellett a készítmény *árcsökkentése* szükséges.

A **francia HAS** 2019.10.16-i állásfoglalása szerint a készítmény nyújtotta klinikai előny jelentős (*substantial*) olyan, mycosis fungoidesben (MF) vagy Sézary-szindrómában (SS) szenvedő felnőtt betegek kezelésében, akik előzőleg legalább egy szisztémás kezelésben részesültek. A készítmény a vorinosztáthoz képest kismértékű (*minor*) klinikai többletelőnyt (*ASMR IV*) biztosít olyan, mycosis fungoidesben (MF) vagy Sézary-szindrómában (SS) szenvedő felnőtt betegek számára, akik előzőleg legalább egy szisztémás kezelésben részesültek.

Németországban a ritka betegségek gyógyszereinek többletelőnyét a forgalomba hozatali engedély megléte bizonyítja (SGB V German Social Code, Book Five 35a. szakasz (1) bekezdés 11. mondat). A többletelőny mértékét a **G-BA** értékeli. A G-BA 2020. december 03-i állásfoglalása szerint (a vorinosztáttal szemben) többletelőny valószínűsíthető, annak mértéke nem meghatározható (a tudományos eredmények ezt nem teszik lehetővé).

Az **ír NCPE** teljes értékelést követően, 2022.08.09-én kelt állásfoglalásában nem javasolta a mogamulizumab befogadását, kivéve ha a már meglévő kezelésekkel szembeni költséghatékonysága javítható. A HSE (Health Service Executive) bizalmas ártárgyalásokat követően 2023 májusában befogadta a készítményt.

A technikai jelentés az indirekt összehasonlítás kapcsán megjegyzi, hogy az illesztési folyamat nem tekinthető robusztusnak, és nyugtalanító, hogy a beválogatási kritériumok azonossága ellenére még mindig jelentős prognózisbeli eltérések lehetnek a MAVORIC vizsgálat résztvevői és a HES-betegek között. Nem tisztázott továbbá, hogy a limitált elérhető adatmennyiség miatt a HES-adatok elemzése pontos OS értéket nyújtott-e a célpopulációban, ahogy képzelték, vagy sem. Úgy vélik, a közös komparátor nélküli MAIC magas torzítási kockázatot hordoz, és ezért informatív értéke a költséghatékonysági elemzésben korlátozott.

A **brit NICE** 2021. december 15-én kelt állásfoglalásában a *Sézary-szindróma* kezelési lehetőségeként ajánlja a mogamulizumabot, a forgalomba hozatali engedély keretein belül, olyan felnőttek kezelésére, akiknél előzőleg legalább 1 szisztémás kezelést alkalmaztak. Az ajánlás csak akkor él, ha a cég a kereskedelmi megállapodásnak megfelelően biztosítja a mogamulizumabot. A *mycosis fungoides*-ben szenvedő felnőttek kezelésére a mogamulizumab csak akkor jelent ajánlott kezelési lehetőséget, ha a betegek állapota IIB vagy afölötti stádiumnak feleltethető meg, legalább 2 szisztémás terápiában részesültek, és a cég a kereskedelmi megállapodásnak megfelelően biztosítja a mogamulizumabot.

A mogamulizumabbal direkt összehasonlító vizsgálat csak a vorinosztáttal szemben készült (az Egyesült Királyságban nem elérhető), az NHS *standard of care*-rel nem. Az NHS *standard of care* evidenciái indirekt módon kerültek összehasonlításra a mogamulizumabbal, és az eredmények arra engednek következtetni, hogy a mogamulizumabbal kezelt betegek valószínűleg tovább élnek. Az indirekt összehasonlításból származó evidencia azonban bizonytalan, mert nem vett figyelembe minden faktort, amely a klinikai kimenetet befolyásolja. Mivel nem valószínű, hogy lesz jobb minőségű evidencia, a bizonytalanságot elfogadhatónak vélték.

A mogamulizumab, mivel nem felel meg a NICE kritériumrendszerének, az utolsó életszakaszban nem tekinthető életet meghosszabbító kezelésnek. További bizonytalanság áll fenn a költséghatékonyság bizonyosságával kapcsolatban, de a költséghatékonysági becslések valószínűleg az NHS erőforrás-felhasználásának elfogadható szintjébe esnek. Tehát a mogamulizumab ajánlott.

A **skót SMC** 2021. május 07-én kelt állásfoglalásában az *orphan* gyógyszerek eljárásának keretében, teljes értékelés után a mogamulizumabot feltételekkel ajánlotta. A szűkítés a következő volt: legalább 1 szisztémás terápiát követően olyan előrehaladott állapotú MF- vagy SS-betegek kezelésére (MF: IIB ≤ stádium; SS: minden eset), akik klinikailag nem jogosultak vagy refrakterek a brentuximab-vedotin-kezelésre.

9. Konklúzió

Direkt összehasonlítás:

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a mogamulizumab hatóanyag közepes (klinikailag jelentős) mértékű** (ESMO MCBS/-H: 4) klinikai többletelőnyt nyújt **a vorinosztát komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **PFS végponton**. Ezt **magas evidenciaszintű, bizonytalan torzítási kockázattal** jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

Indirekt összehasonlítás:

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a mogamulizumab** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható** a *UK standard of care* **komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **OS végponton**. Ezt alacsony evidenciaszintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A megjelölt indikációban fennáll a kielégítetlen terápiás szükséglet (*unmet medical need*).

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a mogamulizumab alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a komparátor kosár komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a kosárba foglalt komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A mogamulizumab társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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

- beteg specifikus kezelések
- nem elérhető evidencia a kosárba tett hatóanyagok egyenértékűségére
- túl hosszú időtáv

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).