

Nyilvános Összefoglaló

1.1 Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető Tysabri 300 mg koncentrátnum oldatos infúzióhoz készítmény **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga az L04AA23 ATC kódú **natalizumab**, mely **jelenleg támogatott**.

A Tysabri 300 mg koncentrátnum oldatos infúzióhoz készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül**:

EÜ100. 34.

„Sclerosis multiplex esetén a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.”

A Tysabri 300 mg koncentrátnum oldatos infúzióhoz készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Tysabri betegségmódosító kezelésként önmagában javallott nagyon aktív relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő felnőttek kezelésére a következő betegcsoportokban:

- Olyan betegeknél, akiknél legalább egy teljes és megfelelően lefolytatott betegségmódosító kezelés (DMT) ellenére nagyon aktív a betegség (a kivételeket és a kimosási periódusokkal kapcsolatos információt lásd a 4.4 és 5.1 pontban).*

vagy

- Olyan betegeknél, akiknél a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex gyorsan súlyosbodik, azaz 2 vagy több funkcióvesztést okozó relapszus fordult elő egy év alatt, és 1 vagy több gadoliniumdúsulással járó lézió volt az agyi MR-en, vagy jelentős növekedés volt a T2-léziókban a legutóbbi MR-hez képest.”*

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Hollandia
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/06/346/002
Forgalomba hozatal dátuma:	2006. június 27.
Forgalomba hozatali engedély jogalapja, jellemzői:	Centrálisan engedélyezett, végleges engedéllyel rendelkező terápia
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2023.04.03.-án érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2023.05.23.-i véleményezési határidővel. A kérelem megfelel a formai és tartalmi követelményeknek.

2 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A klinikai gyakorlatban alkalmazott terápiák relapszáló-remittáló SM fennállása esetén (RRSM):

Monoklonális antitestek	natalizumab, ocrelizumab, rituximab, ofatumumab, alemtuzumab
Orálisan alkalmazott terápiák	dimetil-fumarát, diroximel-fumarát, monometil-fumarát, teriflunomid, kladribin, és a szfingozin 1-foszfát (S1P) receptor modulátorok (fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod)
Platform injekciós terápiák (hosszú ideje im. és sc. alkalmazott kezelések)	rekombináns human interferon beta-1b, rekombináns human interferon beta-1a, és glatiramer-acetát

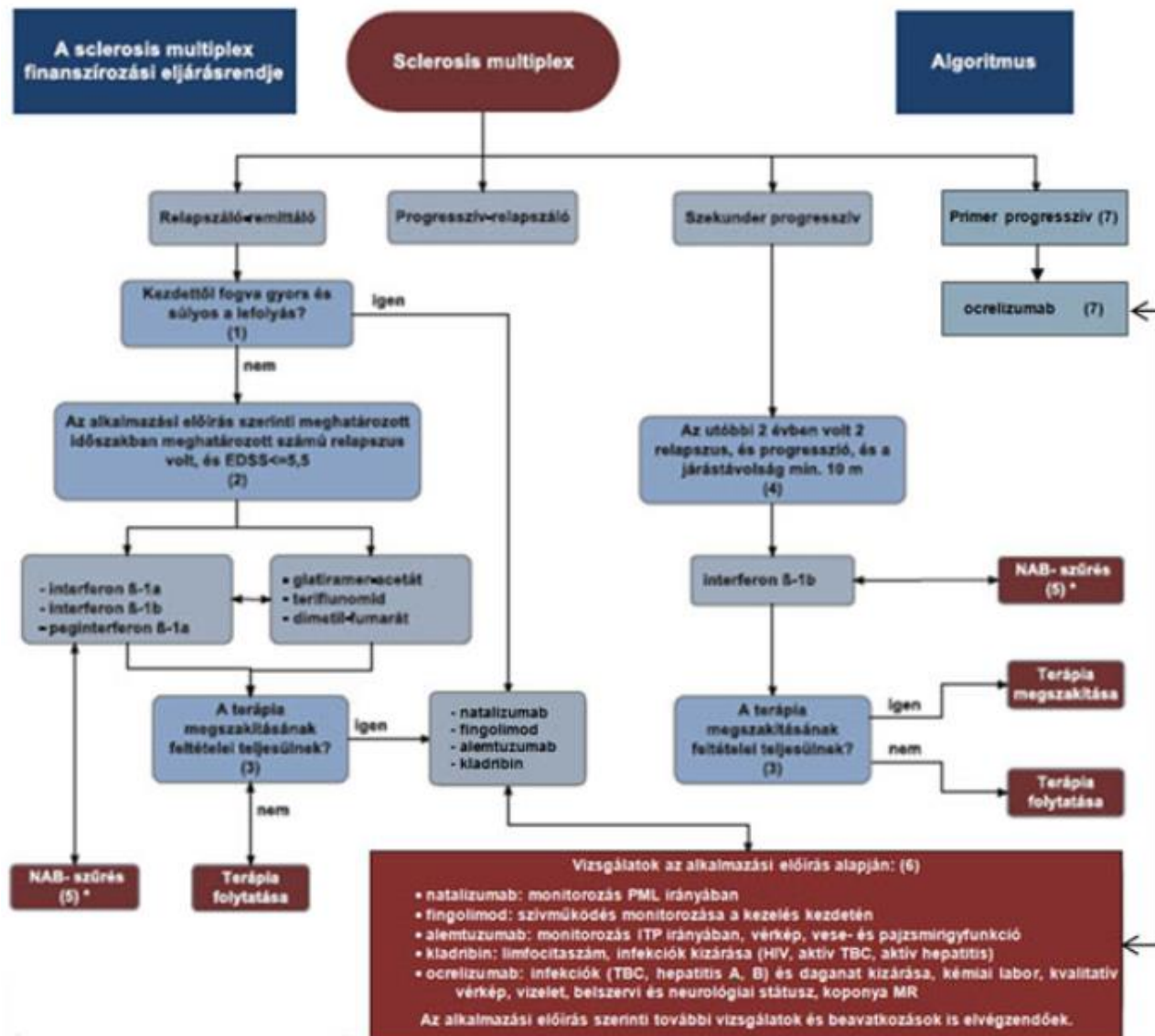
Forrás: UpToDate szakértői portál

2.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Az érvényes hazai finanszírozási eljárásrend alapján a natalizumab támogatott alternatívái közé tartozik a fingolimod, az alemtuzumab és a kladribin gyógyszeres terápia.

A Tysabriból elérhető a kérelmezett intravénás adagolású formulától eltérő beviteli móddal bíró, szubkután adagolású készítmény is, szintén az EÜ100 34-es ponton támogatott formában.

1. ábra: A sclerosis multiplex gyógyszeres kezelés algoritmus a finanszírozási protokoll szerint



Forrás: 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet

3 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján

- **Hatásmechanizmus:** A natalizumab egy szelektív adhézis molekulainhibitor, és a humán integrinek $\alpha 4$ alegységéhez kapcsolódik, amely nagymértékben expresszálódik minden leukocita felszínén, kivéve a neutrophilokat. A natalizumab specifikusan az $\alpha 4 \beta 1$ -integrinhez kötődik, ezáltal megakadályozza az interakciót annak rokon receptorával, a vascularis sejtadhézis molekula-1-gyel (VCAM-1), az osteopontin ligandokkal, és egy alternatív összekapcsolódás eredményeként képződött fibronectin doménnel, az összekötő szegmens-1-gyel (CS-1). A natalizumab megakadályozza az $\alpha 4 \beta 7$ -integrin interakcióját a mucosális addressin sejtadhézis molekula-1-gyel (MadCAM-1). Ezen molekulainterakciók megszakítása megakadályozza a mononukleáris leukocyták endotheliumon keresztüli migrációját a gyulladt parenchyma szövetbe. A natalizumab további hatásmechanizmusához tartozhat a sérült szövetekben folyamatban lévő gyulladásos reakciók szuppressziója azáltal, hogy megakadályozza az $\alpha 4$ -et expresszáló leukocyták interakcióját az extracelluláris mátrixban és a parenchyma sejteken található ligandaikkal. Így a natalizumab csökkentheti a sérült területen a gyulladásos aktivitást, és megakadályozhatja további immunsejtek bejutását a gyulladt szövetekbe.

- **Dozírozás és alkalmazás módja:** A Tysabri 300 mg oldatos infúzióhoz való koncentrátumot intravénás infúzió formájában 4 hetente egyszer alkalmazzák.

A terápia folytatását felül kell vizsgálni azoknál a betegeknél, akiknél 6 hónap után nem jelentkezik kedvező terápiás hatás.

- **Biztonságossági profil:** A placebokontrollos vizsgálatok során 1617 SM-es betegnél, akik legfeljebb 2 év natalizumab kezelésben részesültek (placebo: 1135), a kezelés felfüggesztéséhez vezető nemkívánatos események a natalizumabbal kezelt betegek 5,8%-ánál fordultak elő (placebo: 4,8%). A vizsgálatok 2 éves időtartama alatt a natalizumabbal kezelt betegek 43,5%-a jelentett mellékhatást (placebo: 39,6%).

A klinikai vizsgálatokban 6786 (intravénás infúzió és szubkután injekció formájában) natalizumabbal kezelt betegnél a natalizumab-kezeléssel kapcsolatban leggyakrabban előforduló mellékhatások a fejfájás (32%), a nasopharyngitis (27%), a fáradtság (23%), a húgyúti fertőzés (16%), a hányinger (15%), az ízületi fájdalom (14%) és a szédülés (11%) voltak.

- **Hatásosságot és a biztonságosságot jellemző legfontosabb információk:** A natalizumab két évig tartó alkalmazásával kapcsolatban rendelkezésre álló biztonságossági és hatásossági adatok kontrollos, kettős vak vizsgálatokból származnak. Két év után a kezelést csak a potenciális előny és kockázat ismételt felmérése után szabad folytatni. A betegeket ismét tájékoztatni kell a PML olyan kockázati tényezőiről, mint a kezelés időtartama, a gyógyszerrel való kezelés előtti immunsuppresszív terápia és a John Cunningham-vírus (JCV)-ellenes antitestek jelenléte.

3.2 kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

Az American Academy of Neurology 2018-es irányelvében azt javasolják, hogy a klinikusoknak az erősen aktív MS-ben szenvedő betegek számára az alemtuzumabot, a fingolimodot vagy a natalizumabot kellene felírniuk (B szint-közepes).

AzECTRIMS/EAN (European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis/European Academy of Neurology - EAN) legfrissebb, 2018-as ajánlásában aktív MS fennállása esetén szerepel a natalizumab, mint magas szintű evidenciával alátámasztott, hatásos DMT.

A hazai irányelv 2013-ig volt érvényes, melyben az alábbiakat írják a natalizumabban kapcsolatban: relapszusokkal-remissziókkal járó definitív sclerosis multiplexes betegeken a natalizumab csökkenti a betegség aktivitását (I. szint A), markánsan csökkenti a relapszusok éves gyakoriságát (I. szint A), mérsékli a progressziót, a betegség súlyosságát (I. szint A). Más immunmoduláns készítményekkel összehasonlítva a natalizumab relatív hatásossága pontosan nem meghatározható (C). Szekunder progresszív sclerosis multiplexben hatékonyságát nem ismerjük (C).

A klinikai tapasztalatok és a hosszú távú megfigyelési adatok alapján a natalizumab hatékonyabbnak tűnik, mint számos más, az SM betegséget-módosító kezelés, különösen az injekciós és orális terápiáknál. Ezen vizsgálatokban a natalizumabban tapasztalt éves relapszusarány csökkenés (54-68 százalék) kedvezőbben alakult az összehasonlított interferon-béta-vagy glatiramer-acetát-kezeléssel tapasztalt csökkenéssel (körülbelül 33 százalék). A hatásosság indirekt összehasonlítása a különböző vizsgálatokban azonban nem szolgáltat meggyőző bizonyítékokat a natalizumab előnyére, és nincsenek olyan randomizált vizsgálatok, melyek a natalizumab monoterápiát közvetlenül más betegségmódosító szerekkel hasonlítanák össze.

4 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A jelen támogatási kérelem a *Tysabri 300 mg koncentrátnum oldatos infúzióhoz, 1x15ml*, EÜ100 kiemelt, indikációhoz kötött készítmény áremelésére irányul. A Kérelmező az áremelés indoklásaként a hatóanyag gyártási és alapanyag költségének megemelkedését, a hazai fizetőeszköz gyengülését és a referált országokban előállított termékek volumenének visszaesését nevezte meg. A beadványban a készítmény hazai listaárának növelését kérelmezi, megelőzve ezzel hazánk hátrányos megkülönböztetését a globális disztribúcióban a referenciaárzás miatt és az ennek hatására kialakuló ellátáshiányt.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy tekintettel arra, hogy a kérelem áremelésre irányul, a kérelem támogatása esetén nem várható többlet-egészségnyereség realizálása a hazai egészségbiztosítási rendszerben. Ennek megfelelően az áremelés jóváhagyásával a gyógyszerkészítmény költséghatékonysága az egészségbiztosító számára feltételszerűen romlik.

4.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A kérelem áremelésre irányul, a Kérelmező a magyar forint a nemzetközi árfolyamokhoz viszonyított volatilitását emelte ki, az MNB 6-havi (2022. szeptember 31. – 2023. február 28.) középárfolyamai alapján 1 EUR = 402,93 Ft volt. Bemutatta továbbá az árképzés során referált országok magasabb árszintjeit és az általa elvárt hazai árszintet, mellyel az ellátásbiztonság garantálható.

1. táblázat: A Tysabri készítmény jelenlegi és kérelmezett termelői árai

	Termelői ár (jelenlegi)	Termelői ár (kérelmezett)	Áremelés mértéke a jelenlegi termelői árhoz képest (Ft, %)
Tysabri 300 mg koncentrátnum oldatos infúzióhoz, 1x15 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft (XXX%)

Forrás: Tysabri társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a benyújtott kérelem értelmében a Tysabri készítmények közül kizárólag a *Tysabri 300 mg koncentrátnum oldatos infúzióhoz, 1x15 ml* áremelését kérelmezték, a *Tysabri 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben 2x1ml* ára változatlan maradna, a kérelem jelen formájában történő elfogadása az azonos hatóanyagok között inkonzisztens árképzést eredményez.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy *Tysabri 300 mg koncentrátnum oldatos infúzióhoz, 1x15 ml* készítményre 2022. december 31-ig dobozonkénti támogatásvolumen-szerződés volt érvényben, a szerződés meghosszabbításáról nem áll rendelkezésre publikus információ. A Kérelmező nyilatkozatában vállalja, hogy a forgalmazást változatlan nettó áron tartja fenn, vagyis az áremelés hatása nettó áron számolva neutrális.

4.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a Tysabri készítmény termelői árának XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelését kéri. A kért XXX%-os áremelést követően a készítmény bruttó fogyasztói ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik.

A hazai fizetőeszköz leértékelődésének eredményeképp a nemzetközi árreferencia-rendszerben használt hazai publikus árszint a jelenlegi három legalacsonyabb árral rendelkező EGT-tagállam árának átlagánál a készítmény jelenlegi termelői ára XXX%-kal alacsonyabb.

A Kérelmező előre vetíti, hogy a Tysabri áremelési kérelmének negatív elbírálása Magyarországot az ellátás szempontjából hátrányosan érintheti.

A kérelem szempontjából releváns készítmények gyógyszerköltségeit a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat: A releváns gyógyszerkészítmény költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Éves kezelési költség (EÜ100 támogatás szerint)
Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x (jelenleg)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x (áremelést követően)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

Az áremelés eredményeképp a Tysabri készítmény bruttó fogyasztói áron számított napi terápiás költsége XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Tysabri készítmény kiemelt támogatási technikája miatt az áremelés hatása – annak elfogadása esetén – a betegek által fizetendő térítési díjakban nem fog jelentkezni.

5 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1 Becsült betegszám

A Kérelmező a beadványban nem becsült dobozforgalmakat, a Tysabri 300 mg-os kiszerelésének dobozforgalmi adatait a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat: A Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x15 ml készítmény éves dobozforgalmi adatai jogcím szerinti bontásban

	Egyedi	Kiemelt	Kiemelt-Közgyógy
2018	35	3 783	230
2019	17	4 352	211
2020	11	4 906	229
2021	22	5 345	237
2022	23	2 532	78

Forrás: TEF saját szerkesztés a NEAK Gyógyszerforgalmi adatai alapján

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Tysabri 300 mg-os kiszerelés forgalma az elmúlt 1 évben visszaesést mutatott, ezt megelőzően 2021-ig növekedő trend volt látható. A kérelemben érintett kiszerelés 2022. évi visszaesésének oka vélhetően a Tysabri 150 mg-os kiszerelés befogadása volt. Támogatási kategória tekintetében a kiemelt jogcímen megjelenő forgalom meghatározó.

A beadvány alapján a standardizált prevalencia 101,8/100.000 fő, az incidencia pedig 4,44/100.000 fő Magyarországon. Az SM betegségben az új esetek száma évente kb. 300-500 fő. A beadványban a Kérelmező kiemeli. A beadvány szerint a befogadó döntés évében kb. 150 beteg részesülne a Tysabri 300 mg-os kezelésében, ezt követően az első évben 125, a második évben 100 fő kezelését prognosztizálják.

4. táblázat: A Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x15 ml készítmény betegszám adatai forgalma, 2018-2022. január-december (MAT)

	2018. január- december	2019. január- december	2020. január- december	2021. január- december	2022. január- december
Betegszám	397	443	506	577	566

Forrás: TEF saját szerkesztés a NEAK Gyógyszerforgalmi adatai alapján

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Tysabri 300 mg MAT betegszám adatai alapján a Kérelmező által megadott betegszámok vélhetően alulbecsültek.

5.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A készítmény (áremeléssel és áremelés nélküli) terápiás költségeinek jellemzése napi terápiás költségen tehető meg.

5. táblázat: A releváns gyógyszerkészítmény költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK
Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x (jelenleg)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x (áremelést követően)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: Tysabri társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Tysabri készítmény kiemelt támogatási technikája miatt az áremelés hatása – annak elfogadása esetén – a betegek által fizetendő térítési díjakban nem fog jelentkezni.

5.3 Költségvetési hatás

A Kérelmező a bruttó költségvetési hatás nagyságát nem becsülte meg, feltételezése szerint az invazív készítmény piaci részesedése folyamatosan csökken.

6. táblázat: A Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x15 ml éves támogatáskiáramlása jogcím szerinti bontásban

	Egyedi	Kiemelt	Kiemelt-Kgy
2018	142,43 millió Ft	15,42 milliárd Ft	937,59 millió Ft
2019	69,18 millió Ft	17,74 milliárd Ft	860,14 millió Ft
2020	44,76 millió Ft	20,00 milliárd Ft	933,52 millió Ft
2021	89,59 millió Ft	21,79 milliárd Ft	966,13 millió Ft
2022	93,72 millió Ft	10,32 milliárd Ft	317,97 millió Ft

Forrás: NEAK országos forgalmi adatok

7. táblázat: TéF által becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás

	Y1	Y2	Y3	Y4
Tysabri teljes éves kezelési költség (natalizumab) - jelenleg	XXX Ft			
Tysabri teljes éves kezelési költség (natalizumab) - áremelést követően	XXX Ft			
Kérelmező által becsült betegszám	150	125	100	
Dobozforgalom (minden jogcím)	4580 db	5146 db	5604 db	2633 db
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás - minden jogcím (Áremelés támogató döntést követően)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült nettó támogatás-kiáramlás - minden jogcím	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés

Mivel a készítmény kiemelt, indikációhoz kötött támogatásban részesül, ezért a nettó költségvetési hatás döntő mértékben a kiemelt jogcímen koncentrálnodik. A korábbi évekkkel azonos dobozforgalmakat feltételezve az éves bruttó támogatáskiáramlás jogcímtől függetlenül nagyságrendileg összesen XXX Ft lenne az áremelést követően, míg a becsült nettó támogatáskiáramlás az áremelés előtti állapothoz képest XXX Ft. Ez a becslés azonban túlzó lehet, tekintettel arra, hogy a Tysabri 300 mg-os kiszerelésének dobozforgalma csökkenő trendet mutat.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy dobozdíjas támogatásvolumen szerződés volt érvényben (2022. december 31-ig) a Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x15ml készítményre, a szerződés további feltételeiről és esetleges meghosszabbításáról publikusan nem érhető el információ. Ugyanakkor a Kérelmező mellett nyilatkozott arról, hogy továbbra is kész biztosítani a neutrális nettó kasszahatást.

6 A benyújtott elemzés limitációi

6.1 Orvosszakmai limitációk

A Tysabri készítményt érintő hiányjelenség az OGYÉI honlapján elérhető információk szerint nem áll fenn, kontingens engedély az elmúlt két évben nem került kiadásra.

Az RRSN esetében a különböző terápiák nem minden esetben helyettesíthetők egymással, ezért a készítmény kivonása esetén sérülhet a betegek gyógyszer ellátása.

Jelenleg nincsenek olyan randomizált vizsgálatok, melyek a natalizumab monoterápiát direkt módon más DMT gyógyszerekkel hasonlíttatják össze.

A TéF megjegyzi, hogy a CHMP-hez beérkezett kérelmek között szerepel natalizumab biosimilar gyógyszerkészítmény kérelem, melynek az értékelését 2022.07.14.-én kezdték el.

6.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés felhasználhatóságát limitálja, hogy a Kérelmező nem nyújtotta be az áremelés költségvetési hatásra vonatkozó számításait, ugyanakkor kiemelte, hogy finanszírozói szempontból a kérelem pozitív elbírálása nem jelent változást.

Betegszámok tekintetében 2022-ben visszaesés látható, a befogadást követő években a betegszámok a változó betegforgalom miatt nehezen becsülhetők.

7 Nemzetközi kitekintés

A készítménnyel kapcsolatban a TéF által figyelt egészségügyi technológiaértékeléssel foglalkozó testületek több esetben állásfoglalást adtak ki, azonban ezek közül egyik sem az áremelés jelentőségének klinikai- vagy egészség-gazdaságtani szempontból történő megítélésére vonatkozott, hanem a hatóanyag adott indikációban történő használatának klinikai többletelőnyének vagy költséghatékonyságának jellemzésére.

8 Konklúzió

A kérelem áremelésre irányul, a kérelmezett technológia nyújtotta klinikai előny az áremelés bekövetkezésétől független, nem változik, így a klinikai többletelőny, többlet-egészségnyereség definíciószerűen nem értelmezhető.

A Tysabri 300 mg koncentrátnum oldatos infúzióhoz készítmény alkalmazása széles körben elterjedt, alkalmazásával évtizedes tapasztalat áll rendelkezésre a sclerosis multiplex betegség kezelése céljából.

A hazai és nemzetközi ajánlások és elérhető irodalmi források alapján az orális és monoklonális antitestek, valamint platform terápiás készítmények bizonyos esetekben nem helyettesíthetők egymással, azonban számos alternatív terápia rendelkezésre áll ezen betegcsoportok esetében.

A Kérelmező a Tysabri 300 mg koncentrátnum oldatos infúzióhoz, 1x készítmény készítmény XXX%-os (XXX Ft-os) áremelését főként az előállítási költségek megemelkedésével, valamint a hazai fizetőeszköz gyengülésével, és a referenciaárazásból származó veszteséges értékesítéssel indokolta. A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a Tysabri 300 mg koncentrátnum oldatos infúzióhoz, 1x készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. Az áremelés befogadó döntés esetén a Kérelmező nyilatkozata alapján az áremelés teljes hatását támogatásvolumen-szerződés keretében kompenzálja, ezért a nettó költségvetési hatás az áremelés következtében neutrális lesz. A Tysabri készítmény kiemelt támogatási technikája miatt az áremelés hatása – annak elfogadása esetén – a betegek által fizetendő térítési díjakban nem fog jelentkezni.