

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A **Mayzent 1 mg filmtabletta 28x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvétele. A kérelem a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött támogatására irányul az alábbi meglévő indikációs ponton.

EÜ100 34.:

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

Kérelmezett indikáció:

„EÜ100 34.: Sclerosis multiplex esetén a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.”

Hazánkban jelenleg elérhető finanszírozásban lévő gyógyszeres kezelés az EÜ100 34. indikációs ponton, szekunder progresszív sclerosis multiplexben (SPMS) **az interferon beta-1b terápia.**

A készítmény hatóanyaga, a **L04AA42** ATC-kódú **sziponimod**, mely jelenleg nem támogatott.

A Mayzent 1 mg filmtabletta 28x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Mayzent azon szekunder progresszív sclerosis multiplexben (SPMS) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél a betegség aktivitását relapszusok vagy a gyulladásos aktivitás képalkotó eljárással való kimutatása bizonyítja”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Mayzent 1 mg filmtabletta 28x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Írország
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/19/1414 / 007
Forgalomba hozatal dátuma:	2022.02.16.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Centrálisan törzskönyvezett, végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	A készítmény fokozott felügyelet alatt áll ▼
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2022.04.20.-án érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2022.05.09.-i véleményezési határidővel. A Kérelmező változatlan formában nyújtotta be a 200603/4, 200603/5, 200603/6 NEAK regisztrációs számú 2020-ban megfogalmazott kérelmét. Kiegészítésként mellékelte az Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszerek Bizottságának (CHMP) a forgalomba hozatali engedélyt érintő módosításait, a módosított forgalomba hozatali engedélyt és a kísérőlevelet, amelyben összefoglalta a hatóanyag adott indikációban elérhető főbb hatásossági eredményeit.

2. Előzmények

A **Mayzent 1 mg filmtabletta 28x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem korábban már átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak (TéF) 200603/4, 200603/5, 200603/6 NEAK regisztrációs számmal 2020.06.18.-i érkezési, valamint 2020.07.31.-i véleményezési határidővel.

A korábbi kérelem a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött támogatását kérte meglévő indikációs ponton **EÜ100 34.**

A készítmény első TÉB tárgyalására 2020.10.07.-én került sor.

A készítmény kérelmét 2020.12.09.-én újratárgyalta a Technológia-értékelő Bizottság.

3. Összefoglaló vélemény

3.1. Orvosszakmai szempontok

A jelenlegi beadvány a korábbi, 200603/4, 200603/5, 200603/6 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest a következő új információkat tartalmazza:

- A NICE 2020. november 18.-án publikálta az értékelését, melyben javasolják a befogadást, amennyiben a Kérelmező biztosítja a sziponimod gyógyszerellátását a kereskedelmi megállapodásban meghatározottak alapján¹
- A Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) 2021. augusztusában publikált egy 'white paper' dokumentumot, melyben szekunder progresszív SM-ben (SPMS) alkalmazható kezelések között megemlíti a sziponimod terápiát is, mint terápiás alternatíva²
- Megjelent pár újabb kiegészítő vizsgálati eredmény a sziponimoddal kapcsolatosan:
 - Az EXPAND klinikai vizsgálatban a sziponimod csökkentette az MSIS-29 és MSWS-12 pontszámok kiindulási értékhez viszonyított növekedését, valamint SPMS-ben szenvedő betegeknél ezen PRO-mérések klinikailag jelentős romlásának kockázatát. A teljes SPSM populációban szigorúbb határértékeknél (6–10 pont) a sziponimodnak kifejezettebb hatása volt MSWS-12-re (20–25%-os kockázatcsökkenés).³
 - Az EXPAND vizsgálatban a sziponimod szignifikáns előnyökkel járt SDMT értékelésekor SPMS-ben szenvedő betegeknél. A sziponimoddal kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb volt az SDMT-pontszám ≥ 4 -pontos csökkenésének kockázata, és szignifikánsan nagyobb esélyük volt az SDMT-pontszám ≥ 4 -pontos növekedésre, ami klinikailag jelentős változásnak tekinthető.⁴

- Az EXPAND vizsgálatban megvizsgálták a sziponimod agyszövetekre gyakorolt hatásait, ahol a sziponimod csökkentette az agyszöveti károsodást az SPMS-ben szenvedő betegeknél, amit az agyszövet integritásának, illetve mielinizációjának objektív mérései mutattak ki. Ez összhangban volt a preklinikai modellekben megfigyelt központi idegrendszeri (CNS) hatásokkal.⁵

A TéF saját irodalomkeresése alapján az alábbi, a terápiás területet érintő változások voltak azonosíthatók:

- Írországban a HSE (Health Service Executive) bizalmas ártárgyalásokat követően jóváhagyta a befogadást 2021 decemberében. A NCPE nem javasolta a befogadást, kivéve amennyiben nem javítható a sziponimod készítmény költség-hatékonysága a jelenlegi terápiákhoz képest⁶
- Az SMC 2020. október 12.-én publikálta az értékelését, melyben támogatják a befogadást⁷
- A HAS 2020. július 24.-én publikálta az értékelését, melyben a sziponimod tényleges előnyét⁸
- Az UpToDate szakértői hírportál szintén megemlíti a sziponimodot orális DMT (disease-modifying therapy) kezelésként.⁹

3.2. Egészség-gazdaságtani szempontok

A jelenlegi kérelemben egészség-gazdaságtani szempontból a korábbi, 2020-as beadványhoz képest, az alábbi új információt tartalmazza:

- a kérelem tárgya a Mayzent készítmény kisebb hatáserősségének támogatásba vétele (a napi 1 mg dózist alkalmazó betegcsoport részére)
- a költséghatékonysági és költségvetési hatás modellek egyes inputjai frissítésre kerültek

Az egészség-gazdaságtani modell eredményei alapján 54 éves időtávon a betaferon terápiához képest az ICER magasabb, mint a GDP háromszorosából képzett küszöbérték.

Tekintettel a jelenleg hatályos egészség-gazdaságtani irányelv¹⁰ közelmúltbeli megjelenésére, a TéF bemutatja a költséghatékonyság értékelését az új szempontrendszer szerint is. Az irányelv ajánlása alapján a nem ritka betegségek kezelésére szolgáló egészségügyi technológiák esetén a költséghatékonysági küszöbértéket a többlet-egészségnyereség mutató (TEM) alapján kell meghatározni, mely 0,18. Ennek megfelelően a Mayzent kezelés esetén alkalmazandó költséghatékonysági küszöbérték az egy főre jutó GDP másfélszerese (7 427 019 Ft/QALY). Az 1 mg-os és 2 mg-os hatáserősségű kiszerelés azonos terápiás költségét feltételezve, 10 éves időtávon XXX%-os árcsökkenés mellett igazolható a készítmény költséghatékonysága.

A frissített költségvetési hatás modell alapján 46-138-215 betegév kezelés mellett a sziponimod terápia bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadást követő 3 évben, míg a nettó költségvetési hatás XXX Ft.

4. Konklúzió

A benyújtott kérelem és a mellékletei megegyeznek a200603/4, 200603/5, 200603/6 NEAK regisztrációs számú 2020-as beadvánnyal és mellékleteivel. A Kérelmező kiegészítésként mellékelte az Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszerek Bizottságának (CHMP) a forgalomba hozatali engedélyt érintő módosításait, a módosított forgalombahozatali engedélyt és a kísérőlevelet, amelyben összefoglalta a hatóanyag adott indikációban elérhető főbb hatásossági eredményeit.

A változatlan formában benyújtott befogadási kérelem alapján nem értelmezhető a TéF korábbi véleményének módosítása. Tekintettel az eljárási folyamat sajátos jellemzőire, a TéF nem módosítja korábbi véleményét.

A TéF felhívja a figyelmet arra, hogy a kérelem változtatás nélküli újbóli benyújtása kerülendő gyakorlat. A kérelem ismételt benyújtása esetén javasolt figyelembe venni az OGYÉI publikus weblapján elérhető ajánlásgyűjtemény¹¹ szempontjait.

5. Referenciák

¹ Siponimod for treating secondary progressive multiple sclerosis

Technology appraisal guidance

Published: 18 November 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta656> Letöltve: 2022.04.28.

² Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, Aktas O, Baum K, Berghoff M, Bittner S, Chan A, Czaplinski A, Deisenhammer F, Di Pauli F, Du Pasquier R, Enzinger C, Fertl E, Gass A, Gehring K, Gobbi C, Goebels N, Guger M, Haghighi A, Hartung HP, Heidenreich F, Hoffmann O, Kallmann B, Kleinschnitz C, Klotz L, Leussink VI, Leutmezer F, Limmroth V, Lünemann JD, Lutterotti A, Meuth SG, Meyding-Lamadé U, Platten M, Rieckmann P, Schmidt S, Tumani H, Weber F, Weber MS, Zettl UK, Ziemssen T, Zipp F; 'Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group' (MSTCG). Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Aug 18;14:17562864211039648. doi: 10.1177/17562864211039648. PMID: 34422112; PMCID: PMC8377320.

³ Effect of Siponimod on MSWS-12 and MSIS-29 in Patients

With SPMS From the EXPAND Study

Jeremy Hobart, Daniela Piani-Meier, Bruce A.C. Cree, Gavin Giovannoni, Ludwig Kappos, Robert J. Fox, Amit Bar-Or, Jeff Maca, Sophie Arnould, Goeril Karlsson, Nicholas Adlard, Thomas Hach, Ralf Gold, Patrick Vermersch https://www.medcommshydrhosting.com/MSKnowledgecenter/ean/presentations2021/posters/EPR-226_Hobart%20J%20et%20al_EXPAND%20PRO_SPMS_final.pdf EAN EPR-226 June 19-22, 2021

⁴ Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Vermersch P, Pohlmann H, Wright I, Karlsson G, Dahlke F, Wolf C, Kappos L. Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. *Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):e376-e386. doi: 10.1212/WNL.0000000000011275. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33328324.

⁵ Arnold DL, Piani-Meier D, Bar-Or A, Benedict RH, Cree BA, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnould S, Dahlke F, Hach T, Ritter S, Karlsson G, Kappos L, Fox RJ; EXPAND Clinical Investigators. Effect of siponimod on magnetic resonance imaging measures of neurodegeneration and myelination in secondary progressive multiple sclerosis: Gray matter atrophy and magnetization transfer ratio analyses from the EXPAND phase 3 trial. *Mult Scler*. 2022 Mar 9;13524585221076717. doi: 10.1177/13524585221076717. Epub ahead of print. PMID: 35261318.

⁶ Siponimod (Mayzent®) HTA ID: 19053 <https://www.ncpe.ie/drugs/siponimod-mayzent-hta-id-19053/> Letöltve: 2022.04.28.

⁷ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/siponimod-mayzent-full-smc2265/> Letöltve: 2022.04.28.

⁸ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3196679/fr/mayzent-siponimod Letöltve: 2022.04.28.

⁹ Treatment of secondary progressive multiple sclerosis in adults

Authors: Michael J Olek, DO Ellen Mowry, MD, MCR Section Editor: Francisco González-Scarano, MD Deputy Editor: John F Dashe, MD, PhD This topic last updated: Apr 26, 2021.

¹⁰ Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez. *Egészségügyi Közlöny*. LXXI. évfolyam, 21. szám, 2178-2200.

¹¹ OGYÉI TéF Ajánlások: https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Gyogyszerek_TeF_Ajanlasok_20190416.pdf