

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Ongentys 50 mg kemény kapszula 30x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

EÜ90 6/c.: „*Parkinson-kórban kialakuló motoros fluktuáció minden esetében - a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján*”

A készítmény hatóanyaga, az **N04BX04** ATC-kódú **opikapon**, mely jelenleg nem támogatott.

Az Ongentys 50 mg kemény kapszula 30x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Az Ongentys adjuváns kezelésre javallott a levodopa/DOPA dekarboxiláz (DDC) gátlókat tartalmazó készítmények mellett a Parkinson-kóros és az említett kombinációkra nem stabilizálódó dózis-végi (end-of-dose) motoros fluktuációkat mutató betegeknél.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	adjuváns kezelésre javallott a levodopa/DOPA dekarboxiláz (DDC) gátlókat tartalmazó készítmények mellett a Parkinson-kóros és az említett kombinációkra nem stabilizálódó dózis-végi (end-of-dose) motoros fluktuációkat mutató betegeknél	Ongentys napi 1x50 mg	Comtan napi 1000 mg	OFF időszak mértékében bekövetkező javulás
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	end-of-dose fluktuációval járó Parkinson kórban szenvedő betegek	opikapon (5 mg, 25 mg, 50 mg)	placebo entakapon (200 mg minden levodopa adagoláskor)	OFF állapotban eltöltött abszolút idő változása
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Kérelemmel megegyezik			OFF időszak mértékében bekövetkező javulás (QALY)

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Parkinson kórban dózis-végi motoros fluktuáció jelentkezése esetén az alábbi terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre:

- A levodopa adagolás optimalizációja
- Étkezési restriktciók
- A standard levodopáról kontrollált felszabadulású formulára való áttérés
- COMT-gátlók hozzáadása (az entakapon és opikapon első vonalbeli szer, míg a tolkapon másodvonalbeli szer)
- MAO-B-gátlók hozzáadása (razagilin, szafinamid, selegilin)
- Kombinált MAO-B és csatorna-gátlók hozzáadása
- Dopamin-agonista hozzáadása (pramipexol, rotigotin, ropinirol)
- Amantadin (vagy ritkábban antikolinerg szer) hozzáadása
- Adenozin A2A antagonisták hozzáadása (istradefylline)

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

COMT-gátlók közül hazánkban támogatottan az entakapon hatóanyagú Comtan 200 mg tabletta érhető el, mely a kérelmezett EÜ90 6/c. pont szerint támogatott. A kérelmezett EÜ ponton továbbá levodopa-carbidopa-entakapon fix kombinációját tartalmazó készítmények és a szafinamid hatóanyagú (MAO-B inhibitor) Xadago készítmények támogatottak. A felsorolt készítmények közgyógyellátás keretében elérhetők.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az entakapon hatóanyagú Comtan készítmény a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, ugyanakkor nem teljeskörű, mivel a levodopával és DOPA dekarboxiláz gátlóval kombinációban alkalmazott opikapon (csak kombinációban alkalmazható) releváns komparátorának tekinthetők a levodopa-carbidopa-entakapon fix kombinációját tartalmazó készítmények is. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a támogatottan elérhető Madopar készítmények DOPA-dekarboxiláz gátló komponense a benserazid, ami eltér a hármas kombinációjú készítmények DOPA-dekarboxiláz gátló komponensétől.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

Az opikapon adjunktív terápia hatásosságát és biztonságosságát a pivotális, randomizált, kettős vak, fázis III-as BIPARK I-II, és a támogató OPTIPARK nyílt elrendezésű vizsgálat során elemezték.

A BIPARK-I vizsgálatban 590, end-of-dose fluktuációval járó Parkinson kórban szenvedő beteg vett részt, akik 14-15 hétig 1:1:1:1 arányban részesültek opikapon 1x 5mg, 25 mg, 50 mg, placebo terápiában, illetve 200 mg entakapon kezelésben minden levodopa adagoláskor. A primer végpont az OFF állapotban eltöltött napi abszolút idő változása a kezdetektől a vizsgálat végéig. Amennyiben a placeboval szemben valamely opikapon dózissal igazolódott a

szuperioritás, non-inferioritási vizsgálatot végeztek entakaponnal szemben. Az OFF állapotban eltöltött idő változása tekintetében az 50 mg-os opikapon dózis szuperiorinak bizonyult placebohoz képest (az átlagos különbség a változásban $-60,8$ perc; $p=0,0015$), és non-inferiorinak bizonyult entakaponhoz képest ($-26,2$ perc; $p=0,0051$). Azon betegek aránya, akiknél az OFF idő legalább egy órával csökkent, illetve az ON idő legalább egy órával növekedett, szignifikánsan magasabb volt az 50 mg opikapon csoportokban, mint placeboval ($p=0,001$ és $p=0,003$). A CGI-C és a beteg benyomásait jellemző PGI-C skálák alapján 50 mg opikaponnal a betegek nagyobb arányában érték el javulást, mint placeboval. A terápiát igénylő nemkívánatos esemény (TEAE) incidenciája és az emiatti terápia-megszakítás aránya hasonló volt a vizsgálati csoportokban. 495 beteg folytatta a vizsgálatot az 1 éves kiterjesztett szakaszban, minden résztvevő innentől opikapon terápiában részesült. A primer végpont az abszolút OFF idő változása volt a kezdetektől, mely a kiterjesztett időszakban napi $33,8$ perccel, a kettős vak szakasz kezdetéhez képest $126,9$ perccel csökkent. A résztvevők $39,1\%$ -nál csökkent legalább egy órával az OFF idő, és $38,1\%$ -nál nőtt legalább egy órával az ON idő.

A BIPARK-II vizsgálatban 427, end-of-dose fluktuációval járó Parkinson kórban szenvedő beteg vett részt, akik $1:1:1$ arányban napi 25 mg opikapon, 50 mg opikapon vagy placebo kezelésben részesültek a levodopa terápia mellett. A 14-15 hetes kettős vak szakaszt követően 367 beteg kezdte meg a vizsgálat nyílt kiterjesztéses szakaszát. A primer végpont a napi változás az abszolút OFF időben a kezdetektől, melyben az 50 mg-os opikapon szignifikáns javulást eredményezett a placebohoz képest ($p=0,008$). Az OFF idő redukció megtartott volt a kiterjesztett periódus alatt. Az OFF idő válaszára $50,4\%$ vs. $66,0\%$ ($p=0,009$) volt a placebohoz képest, az ON idő válaszára $45,2\%$ vs. és $61,9\%$ ($p=0,006$). A skálák szerinti értékelések nem eredményeztek szignifikáns különbséget a csoportok között.

Az OPTIPARK vizsgálatban 506 beteg vett részt, akik 50 mg opikapon terápiában részesültek 3-6 hónapig a meglévő levodopa alapú antiparkinson kezelésük mellett. A primer végpont a Clinician's Global Impression of Change (CGI-C) pontszám 3 hónap elteltével (7 pontos skála, a nagyon sokat javulttól a sokkal rosszabbig). A betegek $71,3\%$ -a és $76,9\%$ -a tapasztalt bármilyen javulást a CGI-C és PGI-C pontszámokban 3 hónap után. A 3 hónapos UPDRS pontszámok statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a mindennapi tevékenységekben OFF állapotban ($p<0,0001$) és a motoros pontszámokban ON állapotban ($p<0,0001$).

4.2. Relatív hatásosság

A BIPARK-I vizsgálatban a napi 1×50 mg opikapon non-inferioritása igazolódott az entakaponnal szemben a primer végponton (az OFF állapotban eltöltött abszolút idő változása a kezdetektől a vizsgálat végéig).

Egy 20 egészséges jelentkezőn végzett randomizált, kettős vak, farmakokinetikai vizsgálat során a levodopa biohasznosulása szignifikánsan nagyobb mértékű volt az opikapon terápia mellett, mint entakaponnal (Rocha et al).

Egy 17-18 beteg bevonásával készült retrospektív vizsgálat során a motoros fluktuáció miatt bevezetett adjunktív opikapon terápia mellett 1 év alatt nem változtak az NMSS és PDSS összpontszámok, míg entakapon mellett szignifikáns romlást mutattak (Leta et al).

Egy 2021-ben publikált metaanalízis eredményei alapján a tolkapon, entakapon és opikapon terápiák között nem mutatkozott lényegi különbség az UPDRS pontszámok változásában. Mindhárom terápia emelte placebohoz képest a diszkinézia előfordulását, ugyanakkor az opikaponnak volt a legkedvezőbb a biztonságossági profilja (Song et al).

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az OFF időben bekövetkező javulás mértékére vonatkozó bemeneti adatok (átmeneti valószínűségek) a BIPARK-I vizsgálatból származtak. A kezelés megszakításának arányát szakértői vélemény alapján határozták meg.

A Téf felhívja a figyelmet, hogy a BIPARK-I vizsgálat statisztikai ereje az opikapon és entakapon terápiák non-inferioritásának megállapítására terjedt ki, így a klinikai többletelőny definíciószerűen nem igazolható, és a költség-hasznossági elemzés választása nem megalapozott.

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 opikapon terápia alapesetben entakapon kezeléssel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 3 havi, majd 1 éves ciklusokban 10 éves időtávval számol, mely a betegkör életkorát is figyelembe véve nem tekinthető élethosszig tartó időtávnak.

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

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az opikapont az entakaponnal összevető BIPARK-I vizsgálatokból, a hasznossági adatok 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 az opikapon terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,038 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (-XXX Ft) számszerűsít az entakapon komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 10 éves időtávon. Ennek megfelelően az opikapon kezelés domináns terápiának tekinthető.

Az opikapon terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a <25% OFF időszak állapotában eltöltött idő; a várható megtakarítások forrása pedig döntően az opikapon gyógyszerköltségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszámot szakértői becslés, valamint a komparátor terápia forgalma és nemzetközi tapasztalatok alapján határozta meg, mely alapján a teljes kezelt betegszám az opikapon terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 130, 230, 320 és 400 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az opikapon listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, napi terápiás költsége XXX Ft. Az entakapon gyógyszeres kezelés napi terápiás költsége 1 000 mg dózis mellett XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az opikapon terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az entakapon, valamint a levodopa-DDCI kombinációs terápiák költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az opikapon terápia fő előnye az entakaponnal szemben a napi egyszeri adagolás és a kedvezőbb biztonságossági profil (főként kevesebb hasmenés). Hatásosság szempontjából a két hatóanyag non-inferioritása igazolódott.

A BIPARK-I vizsgálat statisztikai ereje az opikapon és entakapon terápiák non-inferioritásának megállapítására terjedt ki, ennek következtében klinikai többletelőny megléte definíciószerűen nem igazolható.

A komparátorválasztás limitációja, hogy ugyan az entakapon hatóanyagú Comtan készítmény a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő választás, ugyanakkor nem teljeskörű, mivel a levodopával és DOPA dekarboxiláz gátlóval kombinációban alkalmazott opikapon (csak kombinációban alkalmazható) releváns komparátorának tekinthetők a levodopa-carbidopa-entakapon fix kombinációját tartalmazó készítmények is. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a támogatottan elérhető Madopar készítmények DOPA-dekarboxiláz gátló komponense a benserazid, ami eltér a hármas kombinációjú készítmények DOPA-dekarboxiláz gátló komponensétől. Azonos hatóanyag tartalmú hármas kombináció, amiben csak a COMT gátló tér el, jelenleg nem elérhető. A levodopa-carbidopa hatóanyag tartalmú Parlekarv készítmény támogatási kérelmének elbírálása jelenleg folyamatban van (AT011/208/2023). Ugyanakkor az irányelvek és az elérhető klinikai evidenciák alapján nincs érdemi különbség a különböző DOPA-dekarboxiláz gátlókkal (és akár hozzáadott opikaponnak vagy entakaponnal) kombinációban alkalmazott levodopa hatásosságában. A BIPARK vizsgálatokban nem végeztek alcsoportelemzést a DOPA-dekarboxiláz gátlók szerint.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzés típusa (költséghasznossági elemzés) a klinikai bizonyítékok, illetve a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió tükrében nem megalapozott. 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 a vizsgált 10 éves időtávon teljesül a költségminimalizáció.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a komparátorválasztás nem teljeskörű, a Kérelmező nem végzett összehasonlítást a kombinációs terápiával, ugyanakkor a költségvetési hatás elemzésben a kombinációs terápiákat is figyelembe vette. A legalacsonyabb árú hármas fix kombináció (Trigelan készítmény) napi terápiás költsége XXX Ft, míg az opikapon és kettes fix kombinációs terápia napi terápiás költsége XXX Ft, így a hármas fix kombinációhoz képest az Ongentys nem tekinthető költséghatékony terápiának.

8. Nemzetközi kitekintés

A **NICE** (2017.03.21.) pozitív javaslatot fogalmazott meg a készítmény alkalmazásával kapcsolatban az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációban. Az iroda véleménye alapján az opikapon megfontolandó lehetőség lehet, ha az entakapon nem tolerálható, vagy nem megfelelő a tünetek kezelésére.

Az **IQWiG** (2016.12.22.) állásfoglalása szerint az opikapon terápia hozzáadott értéke az entakaphoz képest nem bizonyított.

A **HAS** (2019.04.11.) szintén nem állapított meg hozzáadott előnyt az entakaphoz képest (SMR: *Important*, ASMR: *V, absence*).

Az **SMC** (2022.01.17.) javasolta a készítmény támogatását az alkalmazási előíratnak megfelelő indikációban.

Az **NCPE** (2021.01.18.) gyors áttekintést követően nem javasolta a teljes értékelés elvégzését, a megjelölt áron nem javasolta a készítmény támogatását.

A **CADTH** és **ICER** irodák honlapján a kérelmezett készítménnyel kapcsolatban értékelés nem volt azonosítható.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján az opikapon terápia hozzáadása a levodopa/DDC terápiához hatásosan alkalmazható az említett kombinációkra nem stabilizálódó dózis-végi (end-of-dose) motoros fluktuációkat mutató betegeknél.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **az opikapon** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megelethe nem igazolható** az entakapon **komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető „OFF állapotban eltöltött abszolút idő változása” **végpont**on. Ezt magas evidencia szintű orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az opikapon alkalmazásával költségmegtakarítás és többlet-egészségnyereség számszerűsített az entakapon komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem megalapozott. A benyújtott elemzés alapján az opikapon komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony, ugyanakkor a hármas fix kombinációs terápiával összevetésben nem tekinthető költséghatékornak. Az opikapon társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.