

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Evenity 105 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 2x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **emelt indikációhoz kötött (EÜ90%)** támogatását kéri a következő, **létesítésre javasolt** indikációban:

„Oszteoporotikus törések szekunder prevenciója céljából alkalmazható anabolikus terápia-finanszírozási eljárásrend szerint”

A készítmény alkalmazási előírásban szereplő terápia javallat az alábbi:

„A romosozumab súlyos osteoporosis kezelésére javallt olyan postmenopauzában lévő nőknél, akiknél magas a csonttörések kockázata.”

A készítmény hatóanyaga, az **M05BX06** ATC-kódú **romosozumab**, mely jelenleg nem támogatott az emelt támogatási kategóriában.

A **Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet**, hogy az Evenity 105 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 2x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápia javallata eltér a kérelmezett indikációtól.

A Kérelmező az alábbiak szerint indokolta 2024. április 4-én elküldött válaszelevelében ezt az eltérést: *„A kérelmezett EÜ pont a finanszírozási protokollra hivatkozik, mely a szakma javaslata alapján, de a finanszírozási igényeket is figyelembe véve került kialakításra.”*

A hivatkozott ESZK Reumatológia Tagozat Szakmai vélemény (2024.03.27) szerint:

„Mivel a romosozumab terápia nagyon jól beilleszthető a jelenlegi finanszírozási rendszerbe, így a meglévő, EÜ90 29. pont módosításával, az alábbiak szerint: „Oszteoporotikus törések szekunder prevenciója céljából alkalmazható anabolikus terápia - a finanszírozási eljárásrend szerint” javasoljuk a befogadást”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Súlyos osteoporózis <i>szekunder prevenció</i> s kezelésére olyan postmenopauzában lévő nőknél, akiknél nagyon magas a csonttörések kockázata.	romosozumab: havi 1x 210 mg (két, egyenként 105 mg-os szubkután injekcióban), 12 hónapon át	teriparatid: napi 1x 20 µg s.c, max. 24 hónapon át alendronát: heti 1x 70 mg, <i>per os</i>	<ul style="list-style-type: none"> • BMD eredmények (%-os változása): <ul style="list-style-type: none"> - combnyak - lumbális gerinc - teljes csípőtáj • Törési eredmények 12, 24 és 36 hónap után: <ul style="list-style-type: none"> - új csigolyatörés - non -vertebrális törés - csípőtáji törés
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	STRUCTURE vizsgálat: olyan postmenopauzában lévő, csonttritkulásban szenvedő, 55-90 év	romosozumab: havi 1x 210 mg (két, egyenként 105 mg-os szubkután injekcióban), 12 hónapon át	teriparatid: napi 1x 20 µg, <i>subcutan</i> , 12 hónapon át	Elsődleges: a kiindulási értékhez viszonyított százalékos változás a teljes csípőn a T-score értékében a 12. hónapig Másodlagos:

	<p>közötti nők, akik a szűrést megelőzően legalább 3 évig részesültek <i>per os</i> biszfoszfanát kezelésben, a bevásárlást megelőző évben pedig alendronát terápiában; a teljes csípő, a combnyak vagy az ágyéki gerinc területén T-score $\leq -2,5$; és a kórtörténetükben volt törés.</p>			<p>- a kiindulási értékhez képest százalékos változás a csípő, a combnyak és az ágyéki gerinc területi BMD-értékében a 6. és 12. hónapban; - a kiindulási értékhez képesti százalékos változás a csípő szilárdságában a 6. és 12. hónapban; - a kiindulási értékhez képesti százalékos változás a kortikális és integrális volumetrikus BMD-ben és az integrális volumetrikus BMC-ben a csípőben a 6. és 12. hónapban.</p>
<p>Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő</p>	<p>Súlyos oszteoporózisban szenvedő, posztmenopauzában lévő nők szekunder prevenció kezelésére, akiknél nagyon magas a csonttörések kockázata.</p> <p><u>1. alcsoport:</u> többszörös prevalens törések, T-score: -3,0</p> <p><u>2. alcsoport:</u> egyszeri prevalens törés, T-score: -4,0</p>	<p>romosozumab 12 hónapon át, majd alendronát 48 hónapon át</p> <p>romosozumab: havi 1x210 mg (2 SC injekció)</p> <p>alendronát: heti 1x70mg</p>	<p><u>elsődleges:</u> teriparatid 18 hónapon át, majd alendronát 42 hónapon át</p> <p>teriparatid: napi 1x20 µg SC</p> <p>alendronát: heti 1x70mg</p> <p><u>másodlagos:</u> alendronát 60 hónapon át</p> <p>alendronát: heti 1x70mg</p>	<p>relatív törési kockázat a csípő, a vertebális és a nonvertebális törések esetén</p>

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

Az **Evenity 105 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 2x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem korábban már átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak (TéF). A kérelemmel kapcsolatos alapvető információkat a 2. táblázat tartalmazza.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy az előző kérelemhez képest az alábbi változtatások történtek:

- A termelői ár módosult.
- A költséghatékonysági küszöbérték a KSH legújabb adatainak megfelelően módosításra került.
- A költségvetési hatás elemzésben a betegszámok a csontépítő terápiát igénylő betegek prevalenciájának növekedését figyelembe véve módosításra kerültek.
- A költségvetési hatás elemzésben az egy beteg által felhasznált teriparatid terápia mennyisége módosításra került, így a terápia teljes időtartama alatt 20 doboz teriparatid felhasználásával számoltak betegenként.

2. táblázat: Az Eventy készítmény korábbi kérelme

NEAK regisztrációs szám	Beérkezés ideje	Véleményezési határidő	Kérelmezett indikáció	TÉB ülés időpontja	TÉB döntés
240129/6	2024.02.02.	2024.03.25.	Oszteoporotikus törések szekunder prevenciója céljából alkalmazható anabolikus terápia - finanszírozási eljárásrend szerint.	2024.04.15.	„A TÉB feltételesen támogatja a készítmény társadalombiztosítási támogatási kérelmét a Forsteo készítmény árszintjén.”

Forrás: TÉF saját szerkesztés

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az UpToDate® szakértői portál összefoglalója alapján a farmakoterápia megkezdése előtt minden betegnek normális szérum kalcium- és 25-hidroxi-vitamin D-szintet kell elérnie, és amennyiben az étrendi bevitel nem elégséges, kiegészítő kalcium és D-vitamin kezelést kell kapnia. A csont ásványianyag-sűrűség (BMD; T-score $\leq -2,5$) vagy törést elszenvedett csonttritkulás diagnózisával rendelkező posztmenopauzában lévő nők számára farmakoterápiás kezelés választandó (1A).

A kezdő terápia kiválasztása: A legtöbb posztmenopauzában lévő nőnél a csonttritkulás kezdeti kezelésére orális biszfoszfonátokat javasoltak. (2B). Az orális biszfoszfonátok ellenjavalltak a nyelőcső rendellenességeiben (pl. nyelőcsőszűkület) vagy ismert felszívódási zavarban szenvedőknél.

A biszfoszfonát ellenjavallat esetén: Azok a betegek, akik nem szedhetnek szájon át szedhető biszfoszfonátokat, helyettük intravénás (iv.) biszfoszfonát adható. A zoledronsav a preferált szer, mivel ez az egyetlen olyan intravénás biszfoszfonát, amelynek hatékonysága bizonyított a törések megelőzésében. A denosumab alternatívaként jöhet szóba.

Azoknál a betegeknél, akik nem kaphatnak semmilyen biszfoszfonátot (szájon át vagy intravénásan), anabolikus szer adása lehetséges (pl. teriparatid, abaloparatid, romosozumab), denosumab vagy raloxifen.

A nagyon magas töréskockázatú posztmenopauzában lévő nők esetében anabolikus szerrel (pl. teriparatid, abaloparatid, romosozumab) történő kezdeti kezelés javasolt (2B). Az anabolikus terápiából leginkább azok a betegek profitálhatnak, akiknél a törésveszély a legnagyobb (pl. BMD értéke $-3,5$ SD T-score alatti, illetve $\leq -4,0$ SD T-score alatti és nemrégiben súlyos csonttritkulás következtében bekövetkezett egyszeri vagy többszörös törése volt).

Az anabolikus terápiát követően antireszorptív terápia (pl. biszfoszfonát) szükséges az anabolikus terápiával elért csont ásványianyag-sűrűség (BMD) növekedés fenntartása érdekében. Akik nem tolerálják az orális vagy intravénás biszfoszfonátokat, alternatívaként a denosumab vagy a raloxifen is szóba jöhet.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban EÜ70 9/a1. emelt indikációs ponton (Oszteoporózis következtében kialakuló csonttörés *primer és sekunder prevenciója* céljából alkalmazható a kalcium és D-vitamin pótlására – a finanszírozási eljárásrend szerint) az alábbi hatóanyagú terápiák támogatottak:

- kalcium-karbonát,
- kalcium-citrát,
- kolekalciferol.

EÜ70 9/b1. emelt indikációs ponton (*Orális* biszfoszfonát oszteoporotikus csonttörések *szekunder prevenciója* céljából alkalmazható – a finanszírozási eljárásrend szerint) az alábbi hatóanyagú terápiák támogatottak:

- risedronsav,
- alendronsav+kalcium+kolekalciferol,
- alendronsav+kolekalciferol,
- ibandronsav,
- risedronsav+kalcium+kolekalciferol,
- risedronsav+kolekalciferol.

EÜ70 9/b2. emelt indikációs ponton (*Parenterális* biszfoszfonát oszteoporotikus csonttörések *szekunder prevenciója* céljából alkalmazható, amennyiben az EÜ70 9b/1. pontban meghatározott *oralis biszfoszfonát ellenjavallt*, vagy dokumentált intolerancia vagy a kezelést hátrányosan befolyásoló egyéb tényező miatt nem folytatható – a finanszírozási eljárásrend szerint) az alábbi hatóanyagú terápiák támogatottak:

- ibandronsav,
- ibandronát-nátrium+kalcium-karbonát+kolekalciferol,
- zoledronsav.

EÜ70 9/b3. emelt indikációs ponton (Az oszteoporotikus csonttörések *szekunder prevenciója* céljából alkalmazható, amennyiben az EÜ70 9b/1. vagy az EÜ70 9b/2. pontban meghatározott *kezelés ellenjavallt*, vagy azzal szemben dokumentált intolerancia lép fel, vagy a készítmény legalább 12 hónapon át történő alkalmazása nem volt eredményes – a finanszírozási eljárásrend szerint) az alábbi hatóanyagú terápiák támogatottak:

- denosumab
- raloxifen

EÜ90 29. emelt indikációs ponton (Oszteoporotikus törések *szekunder prevenciója* céljából alkalmazható *humán rekombináns parathormon* – a finanszírozási eljárásrend szerint) az alábbi hatóanyagú terápiák támogatottak:

- teriparatid

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az EÜ90 százalékos támogatási kategória 29. pontja az oszteoporotikus törések *szekunder prevencióját* szabályozza, ahol a jövőben a romosozumab is, mint az „*Oszteoporotikus törések szekunder prevenciója céljából alkalmazható anabolikus terápia*” válna elérhetővé.

A finanszírozási eljárásrend alapján típusos oszteoporotikus csonttörésen átesett posztmenopauzás nők és 55 év feletti férfiak további kóros csonttörésének *szekunder prevenciójára* alapterápiaként kalcium- és D-vitaminpótlás, valamint megfelelő mennyiségű fizikai aktivitás javasolt. Amennyiben FRAX® (Fracture Risk Assessment Tools) alapján magas kockázatú a beteg (általános >20%, csípő >3%), elsővonalon biszfoszfonát kezelés

alkalmazandó. Ha a terápia megfelelő, a biszfoszfonát kezelés folytatása javasolt. Amennyiben nem elégséges, stroncium-ranelát vagy denosumab vagy raloxifen adható. Ha a terápia megfelelő, a kezelés folytatása javasolt. Elégtelen válasz esetén teriparatid-terápia megkezdése lehetséges.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a 2024-es előző Evenity beadványhoz az ESZK Reumatológia Tagozat által írt Szakmai vélemény a következők szerint fogalmaz a fenti finanszírozási eljárásrend módosításával kapcsolatosan:

„Osteoporózis következtében kialakuló csonttörés szekunder prevenciójának finanszírozási eljárásrendje” apróbb módosítással ma is időszerű. A finanszírozási eljárásrend kapcsán az alábbi módosításokat javasoljuk:

Az anabolikus terápiák (romosozumab, teriparatid) alkalmazásának pontosítása:

- *egy törés és ≤ -4.0 T-score (nincs változás)*
- *több törés és ≤ -3.0 T-score (nincs változás)*
- *≤ -3.0 T-score-ral rendelkező betegek, akiknél a megelőző 12 hónapban alkalmazott OP terápia ellenére (frissített Finansz. protokoll alapján denosumab) a BMD érték $>5\%$ -kal romlott vagy a terápia alatt újabb törést szenvedett el*
- *A fenti feltételek megléte esetén, amennyiben a beteg a megelőző kisenergiájú törést 1 éven belül szenvedte el és gyorsult csontanyagcseréje igazolt, elsőként választandó a romosuzumab*
- *denosumab kezelést követően csak romosozumab választható (teriparatid kontraindikált).*

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a teriparatid/alendronát és az alendronát kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező előző beadványában, valamint válaszlevelében megindokolta a komparátor választását.

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

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

- a Kérelmező nem vette figyelembe a támogatott rizedronsav, ibandronsav, zoledronsav, denosumab, raloxifen terápiákat.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A legfontosabb, postmenopauzában lévő nőknél végzett fázis III-as klinikai vizsgálatok (ARCH vizsgálat, 2017; FRAME vizsgálat, 2016;) eredményei alapján az Evenity bizonyítottan szignifikánsan alacsonyabb törési kockázatot eredményezett a placebóhoz és alendronát terápiahoz képest.

A STRUCTURE vizsgálatban egy éves romosozumab és egy éves teriparatid terápiát hasonlítottak össze és azt találták, hogy DEXA mérés alapján a teljes csípőtáj, a combnyak és az ágyéki gerinc BMD-értékének átlagos százalékos változása a kiindulási értékhez képest szignifikánsan nagyobb volt a romosozumab-csoportban, mint a teriparatid-csoportban. A végeelem-elemzés (Finite Element Analysis FEA) jelentős szilárdságnövekedést mutatott a kiindulási értékhez képest.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a STRUCTURE (Langdahl, 2017), FRAME (Cosman, 2016) és ARCH (Saag, 2017) klinikai vizsgálatok, egy hálózatos metaanalízis (Barrionuevo, 2019) és egy meta-regresszió (Bouxsein, 2019) alapján kalkulált adatok kerültek felhasználásra.

A Barrionuevo, 2019 publikált NMA alapján nem volt szignifikáns különbség a romosozumab és a teriparatid törés rizikóra (csípő, vertebrális és non-vertebrális) gyakorolt hatásosságában.

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 romosozumab/alendronát terápia alapesetben a teriparatid/alendronát terápiával, illetve az alendronát kezeléssel került összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 6 hónapos ciklusokban 30 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (71 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, STRUCTURE és ARCH vizsgálatok mintáját alapul véve készítették el a többszörös prevalens törést szenvedett betegek (T-score: -3,0), illetve az egyszeri prevalens törést szenvedett betegek (T-score: -4,0) alcsoportjára külön-külön.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a romosozumabot, az alendronátot és a nem kezelést összevető vizsgálatokból készített hálózatos metaanalízisből, valamint a csípőtájtörés, a csigolyatörés és a nem csípőtáji- és non-vertebrális törés relatív kockázata Parthan, A. és mtsai., 2013 vizsgálatból származnak. Az általános normál populációra vonatkozó hasznossági becslések Hanmer 2006-os tanulmányából származnak. A törés típusára jellemző hasznossági szorzók kerültek alkalmazásra az életkor- és nemspecifikus háttérértékhez az USA általános lakosságára vonatkozóan. 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

1. alcsoport: többszörös prevalens törések, T-score: -3,0

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a romosozumab/alendronát terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a teriparatid/alendronát komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a romosozumab/alendronát terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke.

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a romosozumab/alendronát terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az alendronát komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a romosozumab/alendronát terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke.

2. alcsoport: egyszeri prevalens törés, T-score: -4,0

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a romosozumab/alendronát terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a teriparatid/alendronát komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a romosozumab/alendronát terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke.

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a romosozumab/alendronát terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az alendronát komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a romosozumab/alendronát terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke.

A romosozumab/alendronát terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a törések alacsonyabb relatív kockázata, a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a romosozumab akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XX% a teriparatid/alendronát komparátorral szemben.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy az elemzéstípus választása nem tekinthető megfelelően megalapozottnak a teriparatid/alendronát komparátorral szemben, mert a modellben felhasznált végpontokon a klinikai többletelőny megléte nem megítélhető.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott, saját becslésre alapuló elemzést alkalmazott, mely alapján a teljes kezelt betegszám az Evenity terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 653, 884, 1481 és 1730 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Evenity listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, kúraköltsége XXX Ft. A komparátor teriparatid kúraköltsége a 2024. évi forgalommal súlyozott átlagár alapján számítva XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az Evenity terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A komparátor teriparatid készítmények (Forsteo, Movymia, Teriparatid Teva és Terrosa) 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 T&F 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

A kérelem szempontjából releváns STRUCTURE vizsgálat eredménye az alkalmazási előírás megállapítása szerint:

„A vizsgálat nem a törésekre gyakorolt hatás becslésére irányult”.

A Kérelmező szakembereknek szóló nemzetközi marketing anyagai is kiemelik: A STRUCTURE vizsgálatban végpontként szereplő *BMD- és FEA-eredmények* nem jelentenek törési hatékonyságot, és nem extrapolálhatók a törési hatékonyságban mutatkozó különbségek előrejelzésére.

Ezek alapján a teriparatid komparátorral szemben nyújtott klinikai előny a töréskockázatra nézve nem megítélhető.

A romosozumab és a denosumab vagy a zolendronsav között releváns direkt összehasonlítás nem áll rendelkezésre.

Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált indirekt összehasonlítás orvosszakmai szempontból nem került bemutatásra. A nemzetközi HTA értékelésekben szereplő indirekt összehasonlítások szerint nem mutatkozott jelentős különbség a törések kockázatának csökkentése tekintetében. A vizsgálati populációk heterogenitása miatt azonban az eredmények megítélése bizonytalan.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a relatív törési kockázat a csípő, a vertebális és a nonvertebális törések végpontokon a klinikai többletelőny megléte nem megállapítható a romosozumab/alendronát kezelés javára a teriparatid/alendronát 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 nem jelentős hatású. A terápiák között azonos hatásosságot feltételezve a relatív törési kockázat csökkentésében a romosozumab termelői árának XX%-os árcsökkenése esetén teljesül a költségminimalizáció.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a modellezett időtáv túlságosan hosszú. A Human Mortality Database 2020-as adatai alapján 71 évesen a várható élettartam 12,47 év Magyarországon, amely jóval alacsonyabb, mint a Kérelmező által használt 30 éves időtáv. Az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az alapeseti beállítás nem veszi figyelembe a perzisztenciát, melyre a modell nagymértékű érzékenységet mutat. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az anabolikus kezelés időtartama egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a követő terápia választása nem teljesszerű. Több támogatott biszfoszfonát is elérhető az oszteoporózis szekunder prevenciójára, melyek közül nem a modellezett alendronát rendelkezett 2024-ben a legmagasabb forgalmi részesedéssel. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a követő terápia egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

Az előző beadvány óta eltelt 1 év alatt új, nemzetközi HTA irodai értékelést nem azonosítottunk.

Az ír NCPE 2024. novemberében az Evenity készítményt támogatásba fogadta az előzetes ártárgyalások pozitív eredménye következtében.

A Technológia-értékelő Főosztály kiemeli, hogy a nemzetközi HTA irodák értékelése egybeesik azt illetően, hogy csak *szigorítások mellett javasolják a romosozumab támogatását*: súlyos csontritkulás kezelésére a menopauza után, a törés nagy kockázatának kitett személyeknél, ha 24 hónapon belül súlyos csontritkulásuk volt (gerinc-, csípő-, alkar- vagy felkarcsonttörés) (tehát fennáll az újabb törés közvetlen veszélye), és életkori megkötések mellett.

Előző értékelések:

Az angol NICE 2022.05.25-én kiadott állásfoglalása alapján a romosozumab csak akkor ajánlott a súlyos csontritkulás kezelésére a menopauza után, a törés nagy kockázatának kitett személyeknél, ha:

- 24 hónapon belül súlyos csontritkulásuk volt (gerinc-, csípő-, alkar- vagy felkarcsonttörés) (tehát fennáll az újabb törés közvetlen veszélye), és
- a vállalat a kereskedelmi megállapodás szerint biztosítja a romosozumabot.

A francia HAS 2021.03.10-én kiadott állásfoglalása szerint támogatásra javasolja a súlyos posztmenopauzális csontritkulás kezelésére a készítményt a <75 éves nők esetén, akiknek a kórtörténetében már volt súlyos törés, és akiknél nem áll fenn koszorúér-betegség (*important*, ASMR: IV, *mineur*). Ugyanakkor a ≥ 75 éves vagy <75 éves koronária-betegséggel járó, posztmenopauzában lévő osteoporosisban szenvedő nők esetén nem javasolt a támogatásba vételt (*insuffisant*, ASMR: *sans objet*).

A kanadai CDA-AMC 2021.11.11-én kiadott állásfoglalása alapján támogatásra javasolja a készítményt azoknak a betegeknek, akiknek a kórtörténetében már volt csontritkulás, és akiknél a jövőbeni törés kockázata magas, a FRAX eszköz által meghatározott 10 éves töréskockázat $\geq 20\%$. A betegnek a kalcium és/vagy D-vitamin kivételével csontritkulás elleni gyógyszerekkel szemben kezelési naivnak kell lennie. A visszatérítés maximális időtartama 12 hónap. A támogatásba vétel feltétele a készítmény árának legalább 53%-os csökkentése a költséghatékonyság elérése érdekében.

A skót SMC 2020.10.09-én kiadott állásfoglalása szerint a készítmény támogatásba vételét javasolja az alábbi megkötéssel:

- olyan betegeknek történő alkalmazásra, akiknél törés történt, és akiknél fennáll egy újabb törés közvetlen kockázata (24 hónapon belül).

A német IQWiG 2020.06.10-én kiadott állásfoglalása szerint a készítmény támogatásba vétele ajánlott. Az értékelés alapján releváns komparátornak az alendronsav, a risedronsav, a

zoledronsav, a denosumab és a teriparatid tekinthető. A G-Ba 2020.09.03-án kiadott állásfoglalása szerint a klinikai csigolyatörések esetében jelentős, míg a súlyos, non-vertebrális törések esetében kisebb mértékű hozzáadott előnyt társítottak a romosozumabhoz

Az ír NCPE 2023.03.07-én kiadott állásfoglalása alapján a készítmény támogatása ajánlott olyan posztmenopauzában lévő, súlyos csonttritkulásban szenvedő nők kezelésére, akiknél az előző 24 hónapban csípő, csigolya, disztális orsócsont, proximális felkarsont törés történt, és akiknél fennáll az újabb törékeny törés közvetlen kockázata, abban az esetben, ha a költséghatékonyság javítható a meglévő kezelésekhez képest. *2024 novemberében árcsökkentési megállapodást követően támogatásba fogadta a készítményt.*

9. Konklúzió

A kérelmezett Evenity készítmény hatóanyaga a romosozumab, egy humanizált monoklonális antitest, amely egy olyan csontépítő szer, amely kettős hatással rendelkezik: növeli a csontképződést és csökkenti a csontfelszívódást.

A STRUCTURE vizsgálat alapján a klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a romosozumab terápia nyújtotta klinikai többletelőny *megléte* igazolható, mértéke módszertani okokból nem meghatározható a teriparatid komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető teljes csípő BMD százalékos változása a kiindulástól a 12. hónapig végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A vizsgálat nem a törésekre gyakorolt hatás becslésére irányult.

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a klinikai többletelőny megléte nem megállapítható a relatív törési kockázat a csípő, a vertebrális és a nonvertebrális törések végpontokon.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A Kérelmező által benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapján a romosozumab/alendronát alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a teriparatid/alendronát komparátorral szemben.

A TéF által javasolt alternatív alapeset alapján hazai körülmények között legalább XX%-os árcsökkentés lehet szükséges a romosozumab költséghatékonyságának igazolásához a teriparatiddal szemben. Az Evenity társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.