

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Tysabri 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 2x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton: **EÜ100 34.**

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

A készítmény hatóanyaga, a natalizumab (ATC: L04AA23), mely jelenleg is támogatott a kérelmezett EÜ100 34.-es indikációs ponton. A kérelem a **már támogatott hatóanyag új beviteli formájának** (intravénás infúzió helyett szubkután injekció) és egyben **új kiszerelésének és hatáserősségének** (előretöltött fecskendőben, 150 mg) támogatásba való felvételére irányul.

A **Tysabri 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 2x** 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.*

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 gadolinium dúsulással járó lézió volt az agyi MRI-n, vagy jelentős növekedés volt a T2-léziókban a legutóbbi MRI-hez képest.*

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Aktív relapszáló-remittáló szklerózis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőttek - másodvonalbeli kezelése vagy - akiknél az RRSM gyorsan súlyosbodik és ez agyi MRI-vel alátámasztott.	Natalizumab (Tysabri) szubkután injekció 300mg (2 x 150mg) 4 hetente	<u>Elsődleges komparátor:</u> natalizumab (Tysabri) intravénás infúzió 300mg 4 hetente <u>Egyéb lehetséges komparátorok:</u> - fingolimod <i>per os</i> - alemtuzumab IV - kladribin <i>per os</i>	Farmakokinetikai és farmakodinámiás egyenértékűség igazolása történt az intravénás natalizumab kezeléssel szemben.

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett indikáció az aktív relapszáló-remittáló szklerózis multiplexben (RRSM) szenvedő **felnőttek** közül azokra vonatkozik,

- akiknek **másodvonalbeli kezelésre** szorulnak
- illetve **első kezelésként azoknak, akiknek a betegsége gyorsan súlyosbodik,** mely MRI-vel igazolható.

A megjelölt indikációban elérhető támogatott terápiás alternatívák a következők: natalizumab (Tysabri) intravénás infúzió, fingolimod (Gilenya), alemtuzumab (Lemtrada), kladribin (Mavenclad).

A kérelmezett indikációban az alkalmazási előírásuk alapján adható, nem támogatott készítmények: ozanimod hidroklorid (Zeposia), mitoxantron, ofatumumab (Kesimpta), siponimod (Mayzent), ocrelizumab (Ocrevus), utóbbi három esetben a támogatásba vételi eljárás folyamatban van.

A fent említett terápiák mellett indikáción túli alkalmazásként adható rituximab kezelés is.

Magas szintű evidenciával nem alátámasztott, nem támogatott lehetséges terápiás alternatívák lehetnek még az azatioprin, a ciklofoszfamid, a fampiridin (járásképesség javítására) és az IVIG. Egyes esetekben a haemopoetikus őssejt transzplantáció is megfontolható.

Akut relapszus esetén nagy dózisú szteroid (metilprednizolon) kezelés adandó.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A megjelölt indikációban elérhető, támogatott terápiás alternatívák összefoglalását a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat. A kérelmezett indikációban támogatott formában elérhető kezelések

hatóanyag/készítmény	adagolás	indikációs kör	monitorozás
natalizumab (Tysabri)	300mg 4 hetente IV vagy SC	nagyon aktív RRSM 18+	monitorozás PML irányában, 6 havonta JCV szerológia
fingolimod (Gilenya)	napi 1x 0,5 mg <i>per os</i>	nagyon aktív RRSM 10+	EKG, vérnyomás és a pulzus monitorozása, májfunkciók ellenőrzése
alemtuzumab (Lemtrada)	IV 60 mg/év az első évben (1. ciklus), 36 mg/év a második évben (2. ciklus)	nagyon aktív RRSM 18+	monitorozás immunmediált thrombocytopeniás purpura irányában, vérékép, vese- és pajzsmirigyfunkció vizsgálata
kladribin (Mavenclad)	<i>per os</i> 3,5mg/ttkg kumulatív dózis 2 évre, melyet 2 év szünet követ.	magas aktivitású RRSM 18+	limfocitaszám meghatározása, HIV-fertőzés, aktív TBC és aktív hepatitisz kizárása

Forrás: TêF szerkesztés a készítmények alkalmazási előírása és a sclerosis multiplex finanszírozási eljárásrendje alapján.

Az EÜ100 34-es ponton támogatott egyéb, főként első vonalban használt készítmények: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, glatiramer acetate, teriflunomide, és dimetil-fumarát.

A kérelmezett indikációban egyéb kezelések (alemtuzumab, kladribin, fingolimod) is adhatók, azonban a legalacsonyabb napi terápiás költséggel bíró alternatíva az IV Tysabri kezelés.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében az intravénás natalizumab (Tysabri) kezelés a komparátor terápia.

A szubkután és az intravénás natalizumab kezelés egyenértékűségnek igazolására klinikai vizsgálatot végeztek, az alkalmazási előírás szerinti indikációs kör és a hatóanyag dózisa azonos.

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

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A kérelmezett új, szubkután beviteli formát az intravénás adagolással a DELIVER és a REFINE vizsgálatokban hasonlították össze, ezen vizsgálatok eredményei szolgáltak a forgalomba hozatali engedély alapjául.

A DELIVER egy fázis Ib, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat volt a szubkután (SC), az intramuszkuláris (IM) és az intravénás (IV) natalizumab kezelés összehasonlítására, korábban natalizumab kezelésben még nem részesült RRSM és SPSM betegek részvételével (n=76). A vizsgálat elsődleges célja az SC kezelés biztonságosságának vizsgálata, illetve az IV adagolással való farmakokinetikai és (PK) farmakodinámiás (PD) összevetés volt. A vizsgálatot nem előzte meg a betegszám előzetes becslése, így a kapott eredmények nem jellemezhetők statisztikai szignifikanciával, csupán leíró jellegűek. A vizsgálati elrendezés és a statisztikai erő nem teszi lehetővé a klinikai hatásossági adatok csoportok közötti értékelhető összevetését.

A REFINE egy randomizált, részben vakosított, párhuzamos csoportos, fázis II-es, prospektív, feltáró (exploratív) vizsgálat volt, mely a natalizumab többféle adagolási rendjének biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát vizsgálta a beválogatást megelőzően legalább 12 hónapon át intravénás natalizumab-kezelésben részesült RRSM betegeknél (n=290). A vizsgálat randomizált része 60 hétig tartott, ezt további 12 hét megfigyelés követte, amikor minden résztvevő IV natalizumabot kapott négyhetente. A 12 hetes adagolási sémákat hatástalanság miatt idő előtt leállították. A vizsgálat statisztikai ereje a különböző kezelési módok közötti nagyobb mint 50%-os hatásosságbeli különbség detektálására volt alkalmas, az egyenértékűség vagy a hatásosság/biztonságosság/immunogenitás formális összehasonlítására nem.

4.2. Relatív hatásosság

A DELIVER és a REFINE vizsgálatok eredményei alapján (bár a vizsgálatok statisztikai ereje fontos limitáló tényező) az EMA az SC adagolás non-inferioritását az IV adagoláshoz képest megállapíthatónak találta. További indoklásul az adatok szuperioritás felé mutató trendjét jelölték meg.

A Kérelmező a beadványban bemutatott egy szimulációs populációs PK/PD modell eredményeit ismertető konferencia poszttert is. A szimuláció eredményei szerint az SC beadás során nincs szükség a dózis testsúly szerinti módosítására, és az SC alkalmazás korábban már IV terápiát kapó betegek esetén is lehetséges.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az Amerikai Neurológus Akadémia (American Academy of Neurology - AAN) legfrissebb, 2018-as ajánlása közepes (B szintű) ajánlást fogalmaz meg a natalizumab használatára nagyon aktív SM esetében. JCV-pozitív (magas PML rizikójú) betegek esetében az ajánlás fokozata alacsonyabb (C szintű). Aktív SM esetről a natalizumab az EAN (European Academy of Neurology) legfrissebb, 2018-as ajánlásában is szerepel.

Mindkét ajánlás kiemeli a kezelés során fellépő PML kockázatot, az anti-natalizumab antitestek monitorozását és a kezelés elhagyását követő lehetséges rosszabbodást (visszacsapás/rebound effektus).

A hazai szakmai kollégiumi ajánlás 2010-2013 között volt hatályos, magas fokozaton ajánlotta az IV Tysabri kezelést RRSB-ben.

A szubkután beviteli forma még nem szerepel az ajánlásokban.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

3. táblázat: A natalizumab gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Éves terápiás költség
Tysabri 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 2x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében az aktív RRSB-ben szenvedő betegek kezelésében alkalmazandó natalizumab hatóanyagú Tysabri 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 2x megnevezésű készítmény költség-hatékonyságát vizsgálta egy költség-minimalizációs elemzés keretében. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült. A Kérelmező az azonos hatóanyagú Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x készítményt jelölte meg komparátorként. A készítmény jelenleg az EÜ100 34. indikációs ponton támogatott.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elérhető evidenciák alapján az egészségnyereséget tekintve nincs szignifikáns különbség a kérelmezett készítmény és a választott komparátor között.

A Kérelmező által bemutatott költség-minimalizációs elemzésben a terápiás költségek nettó fogyasztói áron kerültek bemutatásra a NEAK publikus gyógyesztörzse alapján. A

Technológia-értékelő Főosztály az ellenőrző számítások során figyelembe vette az alkalmazási előírás alapján javasolt dozírozást is.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az elérhető evidenciák alapján az egészségnyereséget tekintve nincs szignifikáns különbség a Tysabri 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 2x készítmény és a komparátor Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x készítmény tekintetében. A költségek összevetése alapján megállapítható, hogy a kérelmezett készítmény bruttó fogyasztói áron kalkulált költsége [XXX] az EÜ100 34. indikációs ponton támogatott komparátor készítmény bruttó fogyasztói áron kalkulált költségénél, így a két készítmény terápiás költsége is [XXX].

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a kezelésbe bevonható betegek számát a NEAK forgalmi adatai alapján becsülte. Ez alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente maximálisan 500 fő hozzávetőlegesen. A Kérelmező feltételezése alapján a szubkután natalizumab készítménnyel kezelt betegek a befogadás harmadik évére fogják elérni a jelenlegi intravénás natalizumab forgalmának 50%-át. A Kérelmező a bevonható betegek számát 101 – 177 – 253 főre becsülte a befogadást követő 3 évben.

A TéF OGYEI/28205-2/2021 számú adatkérése alapján az IV Tysabri forgalmában tapasztalható trendekhez viszonyítva nem zárható ki, hogy a betegszám felülbecsült.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az aktív RRSZ kezelésében alkalmazandó natalizumab-terápia alkalmazási előírás alapján javasolt dózisa 300 mg 4 hetente. A Tysabri 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 2x készítmény kérelmezett termelői ára, valamint a komparátor Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x készítmény termelői ára XXX Ft. A bruttó fogyasztói áron számolt finanszírozót terhelő költség a 100%-os kérelmezett támogatás esetén a XXX Ft-os dobozdíj figyelembevételével XXX Ft. Ez alapján egy beteg éves terápiás költsége a finanszírozói oldalról XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a Tysabri 150 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény befogadását követő hároméves időszakra vonatkozóan határozta meg a várható költségvetési hatás nagyságát. A Kérelmező az elemzés során a Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény leváltását feltételezte. Az elemzést publikált forgalmi, támogatás-kiáramlási és dobozforgalmi adatok alapján készítette el.

A kérelmezett készítmény éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX-XXX-XXX Ft között alakul a befogadást követő 3 évben, míg a jelenlegi piaci

helyzethez viszonyítva a kérelmezett terápia befogadása az éves nettó költségvetési hatásra [XXX] hatással bír.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A DELIVER és REFINE vizsgálatok statisztikai ereje nem terjedt ki az IV és SC beviteli módok közötti formális összehasonlításra sem a klinikai hatásosság, sem a biztonságosság, sem az immunogenitás esetében. A hatásossági eredmények *post-hoc* analízisből származnak. A beadványban bemutatott szimulációs modellezés eredményei nem érhetők el lektorált közlemény formájában. Ugyanakkor a DELIVER és a REFINE vizsgálatok PK/PD eredményei alapján az EMA az SC adagolás non-inferioritását az IV adagoláshoz képest megállapíthatónak találta.

A DELIVER nyílt vizsgálat volt, a REFINE esetében pedig a vakosítás csak a dózisra terjedt ki, a beviteli formára nem.

Az FDA visszautasította a szubkután Tysabri engedélyezési kérelmét.

A TéF kiemeli, hogy a kérelmezett szubkután beviteli forma sem alkalmas otthoni adagolásra.

Az IV készítmény esetében megfigyelt, bizonyos esetekben előnyösnek mutató, hosszabb időközönként történő adagolásról (4 hét helyett hathetente történő adagolás) tudományos bizonyítékok nem állnak rendelkezésre a szubkután készítmény esetén. Az SC és IV natalizumab hathetes adagolását vizsgáló fázis III-as klinikai vizsgálat folyamatban van, eredmények 2023-ra várhatók.

8. Nemzetközi kitekintés

A TéF által figyelt technológia-értékelő irodák honlapján nem érhető el értékelés a szubkután adagolású Tysabri készítménnyel kapcsolatban. A CADTH esetében a kérelem feldolgozása elkezdődött, eredmény 2021. szeptember végére várható.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség nem várható az IV Tysabri készítménnyel szemben.

A benyújtott elemzés alapján a kérelmezett technológia költsége [XXX] a komparátor terápia költségével.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott, az alábbiak miatt:

- az engedélyezés alapjául szolgáló klinikai vizsgálatok statisztikai ereje nem terjedt ki az IV és SC beviteli formák formális összehasonlítására, ugyanakkor a forgalomba hozatali engedélyük alapján a két készítmény egyenértékűnek tekinthető.