

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Kesimpta 20 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 1x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A Kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri az alábbi, meglévő indikációs ponton:

„Sclerosis multiplex esetén a finanszírozási eljárási rendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárási rend alapján.”

A készítmény hatóanyaga, az **L04AA52** ATC-kódú **ofatumumab**, mely jelenleg nem támogatott.

A **Kesimpta 20 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 1x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Kesimpta a sclerosis multiplex relapszáló formáiban (RSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt, akiknél klinikailag vagy képalkotó eljárással igazolt aktív betegség áll fenn.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
felnőtt RSM, - elmúlt 1 évben 1 relapszus - elmúlt 2 évben 2 relapszus - elmúlt évben poz. Gd halmozás EDDS:0-5,5	Ofatumumab 20 mg sc. az 1., 7., és 14. napon, majd 4-hetente	Teriflunomid 14 mg/nap per os	elsődleges: ARR másodlagos: Rokkantsági állapot, MRI vizsgálati eredmény, neurodegen. jelek feltáró: se neurofilamentum könnyű lánc koncentráció és agytérfogató-változás összefüggése

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban a 2018-as nemzetközi ajánlások alemtuzumab, béta-interferonok, kladribin, dimetil-fumarát, fingolimod, glatiramer acetát, natalizumab és teriflunomid adását

javasolják. A szekvenciára vonatkozóan nincs egyértelmű szabályozás, azt elsősorban a terápiás megközelítés, az eszkalációs vagy indukciós stratégia határozza meg.

Az okrelizumab, ofatumumab, ozanimod, siponimod az akkori ajánlásokban még nem szerepelt, forgalombahozatali engedélyezésük óta több európai országban támogatják a finanszírozásukat.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a hazai finanszírozási protokoll szerint első vonalban adhatók a következő betegségmódosító terápiák: interferon- β -készítmények, glatiramer-acetát, teriflunomid, dimetil-fumarát; ill. a kezdettől súlyos és gyors lefolyású betegség esetén natalizumab, alemtuzumab, kladribin és fingolimod alkalmazható. Másodvonalban adható a fingolimod, natalizumab, alemtuzumab és kladribin. A hazai finanszírozási protokoll szabályozza az alkalmazás szekvenciáját.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében elsővonalas kezelés esetén a teriflunomidot, dimetil-fumarátot, és fingolimodot tekintette komparátor terápiának.

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

Hatásosság szempontjából a leghatásosabb, monoklonális antitest-kezelésekkel vethető össze az ofatumumab hatásossága.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A sclerosis multiplex kezelésére nincs kuratív terápia, a RSM-ben jelenleg alkalmazott betegségmódosító kezelések a relapszusok kockázatát, ill. a betegség következtében kialakuló rokkantság progresszióját csökkenthetik.

Két pivotális, identikus vizsgálatban elemezték az ofatumumab hatásosságát és biztonságosságát.

Az ASCLEPIOS I és II vizsgálat multicentrikus, randomizált, kettős vak, duplán maszkolt, kontrollált, fázis 3-as tanulmány az ofatumumab és teriflunomid hatásosságát hasonlította össze felnőtt, RSM-ben szenvedő betegeknél.

A vizsgálat 1882 (946 ofatumumabbal- és 936 teriflunomiddal kezelt) beteg bevonásával készült, a medián követési idő 1,6 év volt.

Az elsődleges végpont, a korrigált éves relapszus arány (ARR) az ASCLEPIOS I trial-ban az ofatumumab csoportban 0,11, ill. a teriflunomid csoportban 0,22 volt; a különbség: -0,11 (95% CI -0,16 -0,06; $p < 0,001$). Az ASCLEPIOS II trial-ban az ARR az ofatumumab

csoportban 0,10, a teriflunomid csoportban 0,25 volt; a különbség:-0,15 (95% CI -0,20 -0,09; $p<0,001$).

A rokkantságra vonatkozó végpontokban a két vizsgálat meta-analízise szerint hatásosabb volt az ofatumumab, mint a kontroll kezelés. Az igazolt rokkantsági állapot romlás a 3. hónapban az ofatumumab csoportban 10,9%, a teriflunomid csoportban 15,05% (HR:0,66; 95% CI 0,50 0,86; $p=0,002$). Az igazolt rokkantsági állapot romlás a 6. hónapban az ofatumumab csoportban 8,1%, a teriflunomid csoportban 12,0% (HR:0,68; 95% CI 0,50 0,92; $p=0,001$). Az igazolt rokkantsági állapot javulás a 6. hónapban az ofatumumab csoportban 11,0%, a teriflunomid csoportban 8,1% (HR:1,35; 95% CI 0,95 1,92; $p=0,09$).

Az MRI-vel összefüggő végpontok esetében is hatásosabb volt az ofatumumab, mint a teriflunomid.

A szérum neurofilamentum könnyű lánc koncentrációi a 3., 12. és 24. hónapban egyre kifejezettebben alacsonyabbak voltak az ofatumumab csoportban.

4.2. Relatív hatásosság

A pivotális klinikai vizsgálatok az ofatumumabot teriflunomiddal hasonlították össze. Az ofatumumabot egyéb DMT-vel összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre. A Kérelmező network meta-analízisben hasonlította össze az ofatumumab hatásosságát más DMT-kal. A NMA eredményei arra utalnak, hogy az ofatumumab hatásossága hasonló a többi DMT monoklonális antitest, az alemtuzumab-, natalizumab- és okrelizumab hatásosságához. A NMA-k limitációi az eltérő betegbeválasztási, ill. értékelési feltételekből adódhatnak.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ECTRIMS/EAN 2018-as közös irányelve minden EU-ban engedélyezett MS-gyógyszer adását javasolja, a szekvenciákat, kezelési stratégiákat, ill. mellékhatásokat tárgyalja. Az irányelv megjelenése idején sem az okrelizumab, sem az ofatumumab még nem volt engedélyezett.

Az AAN 2018-as irányelve is a kezelési stratégiákat, vizsgálati eredményeket mutatja be, az ofatumumab ebben az irányelvben sem szerepelt még.

A 2021-es UpToDate javasolja az eddig engedélyezett terápiák mellett az ofatumumab adását is.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében az RRSB-ben szenvedő betegek kezelésében alkalmazandó ofatumumab-terápia költség-hatékonyságát vizsgálta a teriflunomid-terápiával szemben. Szcenárió-elemzés keretében bemutatta az eredményeket az elsővonalbeli készítmények közül leggyakrabban alkalmazott dimetil-fumaráttal, valamint a másodvonalban leggyakrabban használt hatóanyaggal a fingolimoddal szemben.

A Kérelmező által benyújtott modell terápiás szekvenciákat hasonlít össze. A Kérelmező a szekvenciák meghatározásához NEAK adatokat használt fel. Ezek alapján az alábbi terápiás szekvenciák kerültek vizsgálatra.

2. táblázat: A Kérelmező által bemutatott terápiás szekvenciák

	Ofatumumab kar	Komparátor kar
Alapeset	ofatumumab fingolimod alemtuzumab	teriflunomid fingolimod alemtuzumab
1. Szcenárió	ofatumumab fingolimod alemtuzumab	dimetil fumarát fingolimod alemtuzumab
2. Szcenárió	ofatumumab alemtuzumab BSC	fingolimod alemtuzumab BSC

Forrás: 4_melléklet_Kesimpta c. dokumentum 23. táblázat alapján

A Kérelmező az elemzésbe alapesetben azon betegeket vonta be, akiknél relapszáló-remittáló sclerosis multiplex és klinikailag vagy képalkotó eljárással igazolt aktív betegség áll fenn.

Az egészség-gazdaságtani elemzés célpopulációja megfeleltethető a forgalomba hozatali engedélyben szereplő terápiás javallatnak, illetve megfeleltethető az ASCLEPIOS I, II vizsgálat populációjával.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-hasznossági elemzés. A Kérelmező alapesetben 60 éves időtávon végezte az elemzést. A modell ciklushossza 1 év. A modell fél-ciklus korrekciót alkalmaz. Az egy éven túli költségeket és hasznokat a Kérelmező 3,7%-os rátával diszkontálta. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező a hatásossági adatokat egy nem publikált hálózati metaanalízis alapján határozta meg, mind a rokkantság progressziójára, mind pedig a relapszusokra vonatkozóan.

Az egészség-gazdaságtani modellben alkalmazott hasznossági súlyok Orme et al. (2007) vizsgálatán alapulnak, ugyanakkor scenárióelemzés keretében lehetőség van az ASCLEPIOS klinikai vizsgálatban mért értékeket is alkalmazni.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során figyelembe vette a direkt gyógyszerköltségeket, valamint az egyéb ellátási költségeket. A gyógyszerköltségeket a PUPHA adatbázisból származnak, a kórházi kezelések költségét HBCS kódnak megfelelő súlyszámmal kalkulálta a modell. A járóbeteg ellátás során felmerülő költségeket az OENO kód német pont forinttal súlyozott összege alapján számolja a modell.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A vizsgált 60 éves időtávon az ofatumumab-terápia 1,02 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft többletköltséggel járt a teriflunomid-terápiához képest. A Kérelmező által kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY.

A Kérelmező szenárióelemzés keretében mutatta be az eredményeket a dimetil-fumarát és a fingolimod terápiákkal összevetve is. A vizsgált 60 éves időtávon az ofatumumab-terápia 0,76 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft többletköltséggel járt a dimetil-fumarát-terápiához képest. A Kérelmező által kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY. A kérelmezett terápia 0,73 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft költségmegtakarítással járt a fingolimod-terápiához képest.

A rövidebb időtáv, valamint az EDSS függő relapszusráta, illetve halálozási multiplikátor alkalmazása önmagában nincs jelentős hatással a kalkulált ICER-értékekre, ugyanakkor a teriflunomid esetén az ASCLEPIOS klinikai vizsgálatban mért hasznossági súlyok figyelembevételével a 10 éves időtávon mért ICER-érték, az ofatumumab és a komparátor terápiák hatáscsökkenésének figyelembevételével pedig már a 20 éves időtávon mért ICER-érték is a költséghatékonysági küszöbérték felett helyezkedik el.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a kezelésbe bevonható betegek számát a NEAK adatai alapján becsülte.

A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente hozzávetőlegesen 5 300 fő, amely évente közel 350 új beteggel emelkedik. A kérelmezett terápia piaci részesedésszerzését 6% - 10,4% - 13%-nak határozta meg. Ez az alapján a bevonható betegek számát 315 – 587 – 775 főre becsülte a befogadást követő 3 évben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező az összehasonlításra került eljárások terápiás költségeinek becslését a releváns készítmények alkalmazási előírása alapján kalkulálta. A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a publikus gyógyszerárak.

Az SM kezelésében alkalmazandó ofatumumab-terápia alkalmazási előírás alapján javasolt dózisa 20 mg ofatumumab subcutan injekcióban a 0., 1. és 2. héten, a továbbiakban pedig a 4. héttől kezdve havonkénti adagolással beadva. Az ofatumumab termelői ára XXX Ft, bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A bruttó fogyasztói áron számolt finanszírozót terhelő költség a 100%-os kérelmezett támogatás esetén a 300 Ft-os dobozdíj figyelembevételével XXX Ft, így az éves finanszírozási költség XXX Ft az első évben, majd a további években XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező az ofatumumab-kezelés befogadását követő hároméves időszakra vonatkozóan határozta meg a várható költségvetési hatás nagyságát. A Kérelmező az elemzés során a kérelmezett indikációs ponton elérhető terápiák forgalommal súlyozott leváltását feltételezte.

A kérelmezett készítmény éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft között alakul a befogadást követő 3 évben.

A jelenlegi piaci helyzethez viszonyítva a kérelmezett terápia éves nettó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft többletköltséget eredményez a befogadást követő 3 évben.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az ofatumumab hosszú távú hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok még nem állnak rendelkezésre.

A terápiát megszakító betegek aránya és egyes mellékhatások (pl. injekcióval összefüggő mellékhatások, felső légúti infekció) frekvenciája eltérő volt a két vizsgálatban. Nem publikáltak HRQoL eredményeket. Nem vizsgálták a kezelési szekvenciák befolyását a hatásosságra.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés limitációja, hogy a Kérelmező által bemutatott teriflunomid, dimetil-fumarát és fingolimod hatóanyagú készítményeken kívül elérhetőek egyéb készítmények is, melyek az Eü100 34. ponton támogatottak.

Megjegyezzük, hogy a Kérelmező által benyújtott egészség-gazdaságtani modell különböző terápiás szekvenciákat hasonlít össze, melyben a vizsgált készítmények elsővonalas terápiaként szerepelnek. A beadvány alapján levont konklúzió a kérelmezett készítmény költséghatékonyságára vonatkozóan a bemutatott terápiás szekvenciákra vonatkozik.

A Technológia-értékelő Főosztály kiemeli, hogy az ofatumumab-terápia és a megjelölt komparátorok tekintetében a hatásossági adatokat egy nem publikált hálózatos metaanalízis alapján határozta meg. A metaanalízisnek az ofatumumab és a komparátorok relatív hatásosságára vonatkozó része ugyanakkor publikálásra került.

Az EÜ100 34. indikációs ponton támogatott hatóanyagok forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai és a NEAK között létrejövő támogatásvolumen-szerződések eredményeképp a finanszírozó által ténylegesen térített ár eltérhet az elemzésben is szereplő publikus listaárától. A komparátor terápiák publikus listaárának árkedvezménye jelentősen módosíthatják az inkrementális költséghatékonysági hányados értékét.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE 2021 májusában megjelent véleménye javasolja az ofatumumab használatát az adott indikációban PAS feltételei mellett.

A CADTH 2021 márciusában megjelent véleménye szintén javasolja az ofatumumab befogadását árcsökkentés esetén és megszabja az ismételt felírás feltételeit is.

Az SMC értékelése 2021 júliusára várható.

Az NCPE 2021 áprilisában megjelent véleménye a készítmény teljeskörű értékelését javasolja.

A 2012-06-21-i lekérdezés alapján nem áll rendelkezésre nemzetközi technológia-értékelés az ofatumumab adott indikációjára vonatkozóan az IQWiG nemzetközi technológia-értékelő iroda honlapján.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján az ofatumumab RSM-ben alkalmazásával az eddig alkalmazott monoklonális antitestet tartalmazó DMT készítményekhez hasonló, a közepesen és mérsékelten hatásos DMT készítményeknél jelentősebb egészségnyereség várható. Az ofatumumab RSM-ben mind első, mind másodvonalban adható. A szubkután injekciót a beteg önmaga alkalmazhatja. Az ofatumumab és okrelizumab anti-CD20 monoklonális antitestek mellékhatásprofilja kedvezőbb az eddig alkalmazható monoklonális antitest DMT-kal és kladribinnel összehasonlítva.

A benyújtott elemzés alapján a teriflunomid, dimetil-fumarát és fingolimod komparátorokkal szemben a technológia költséghatékony terápiának minősül.