

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Ruconest 2100 egység por és oldószer oldatos injekcióhoz 1x készítmény kiemelt**, indikációhoz kötött támogatására, ezáltal a **hatóanyag egységárának emelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga a **B06AC04** ATC kódú **konesztát-alfa** (rekombináns C1-észteráz inhibitor), mely **jelenleg támogatott**.

A hatóanyag **Ruconest 2100 egység por oldatos injekcióhoz 1x** néven **jelenleg** az alábbi finanszírozásban részesül:

Eü100 25. Hereditár angioödéma akut rohamainak kezelésére, **kiemelt** támogatás

A **Ruconest 2100 egység por és oldószer oldatos injekcióhoz 1x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

A Ruconest akut angioödémás rohamok kezelésére javallott C1-észterázinhibitor-hiány következtében kialakult örökletes angioödémában (hereditary angioedema, HAE) szenvedő felnőttek, serdülők és (2 éves vagy annál idősebb) gyermekek számára.

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Ruconest 2100 egység por és oldószer oldaton injekcióhoz 1x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Pharming Group N.V.
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/10/641/002
Forgalomba hozatal dátuma:	2017.01.11.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma:	2010.10.28.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2021.05.19-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2021.06.30-i véleményezési határidővel. A kérelem megfelel a formai és tartalmi követelményeknek.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

2.1.A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett indikációban több terápiás alternatíva létezik:

- **Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz 1x** (hatóanyag: humán C1-észteráz-inhibitor), terápiás javallata szerint „*I-es és II-es típusú hereditær angiooedema (HAE) esetén akut epizódok kezelésére és gyógyászati beavatkozás előtt az akut epizódok megelőzésére*” alkalmazható;
- **Firazyr 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben 1x** (hatóanyag: icatibant), mely „*C1-észteráz-inhibitor hiányos felnőttek, serdülők, illetve 2 éves vagy idősebb gyermekek örökletes angioödémája (HAE) esetén kialakuló akut rohamok tüneti kezelésére javallott*”;
- **Ruconest 2100 egység por oldatos injekcióhoz 1x** (hatóanyag: rekombináns C1INH [conestat- α]), melynek terápiás javallata a kérelmezett készítményével teljes mértékben megegyezik.
- kizárólag az Egyesült Államokban engedélyezett hatóanyag az ecallantide (szubkután adható, rekombináns plazmakallikrein inhibitor).

A Firazyr nem alkalmazható terhességben, illetve 2 év alatti gyermekekben, a Ruconestról nem áll rendelkezésre e két csoportban információ, így ezen betegcsoportok számára a humán C1-észteráz-inhibitorok jelentik az egyetlen terápiás lehetőséget.

A World Allergy Organization (WAO) és az European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) legfrissebb közös, 2017-es irányelve¹ rohamoldásra „A” szintű evidencia alapján erősen ajánlja bármely C1INH-készítményt, valamint az ecallantide-ot és az icatibantot. Terhesség és szoptatás alatt „D” szintű evidencia alapján, de szintén erősen ajánlott a C1INH-készítmények használata. Az irányelv külön kiemeli a gyógyszerek használatának mielőbbi elsajátítását, valamint ajánlja, hogy a betegeknél legalább 2 rohamra elegendő rohamoldó szer legyen folyamatosan.

A Nemzeti Erőforrás Minisztérium legutóbbi, 2010-ben készült (és 2013-ban hatályát veszített) szakmai irányelve az allergológiai krízisállapotokról – az anafilaxia, rovarméreg allergia és hereditær angioneurotikus ödéma diagnosztikájáról és kezeléséről- akut roham kezelésére elsővonalon Berinert vagy Firazyr alkalmazását ajánlja.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg mind a Firazyr-, mind a Ruconest, mind a Berinert-terápia kiemelt támogatásban részesül az Eü100 25. ponton.

Hereditær angioödéma kezelésével kapcsolatos finanszírozási irányelv jelenleg nem áll rendelkezésre.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

A hereditár angioödéma egy ritka genetikai rendellenesség, melynek során a genetikai hiba következtében a szervezet elégtelen mennyiségű vagy hibás C1-észteráz-inhibítort (C1INH) – illetve egyéb, az erek tónusát és áteresztőképességét szabályozó (kallikrein-bradykinin) rendszerben szerepet játszó molekulát- termel. Így az értágító és az érfal áteresztőképességét fokozó bradykinin túlermelődik, főként felső légúti, gyomor-bélrendszeri és bőrön kialakuló ödémát okozva.

A kérelmezett készítmény alkalmazásával a hiányzó C1INH-t intravénásan, 50 NE/ttkg adagolással pótolják.

A készítmény hatásosságát és biztonságát két fázis III, randomizált, placebo-kontrollált, kettősvak, multinacionális vizsgálat, a „Study C1 1205-01” és a „Study C1 1304-01” keretein belül² vizsgálták összesen 70, klinikailag és laboratóriumi vizsgálatokkal egyaránt bizonyítottan HAE-ben szenvedő beteg (17-71 év, átlagéletkor 40 év) bevonásával (50 NE/ttkg n=12 fő, 100 NE/ttkg n=29 fő, placebo n=29 fő).

Elsődleges végpontként a roham kialakulásától a tünetek enyhüléséig eltelt időt határozták meg, melyet a placebo esetében mért 495 perchez képest a Ruconest mind 50 NE/ttkg-ban adagolva (122 perc, p=0,013), mind 100 NE/ttkg-ban adagolva (66 perc, p=0,001) szignifikánsan csökkentett. A teljes tünetmentességig eltelt idő szintén szignifikánsan csökkent mind az 50 NE/ttkg-os csoportban (4,1 óra p=0,001), mind a 100 NE/ttkg-os csoportban (4,4 óra p=0,001) a placebohoz képest (20,2 óra).

A humán C1-INH-hoz, valamint az icatibanthoz viszonyított relatív hatásosság megállapítását célzó klinikai vizsgálatokban a rohamok hosszúságát, valamint az újradozálás szükségességét hasonlították össze az indikációban rendelkezésre álló terápiák esetén. Az egyes hatóanyagok között nem azonosítható szignifikáns különbség a klinikai hatásosságot tekintve.^{3,4,5}

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1.Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A kérelem a Ruconest készítmény új kiszerezésének társadalombiztosítási támogatására irányul, melynek pozitív elbírálása egyidejűleg XXX%-os áremelést is jelentene a már támogatott Ruconest 2100 egység por oldatos injekcióhoz készítmény listaárához képest . Az áremelést a Kérelmező külön nem indokolta, az új kiszerezés előnyének az otthoni adagolást jelölte meg, azonban az ebből származó egészségnyereséget nem számszerűsítette költségvetési elemzés keretében.

A Kérelmező költség-minimalizációs elemzést készített, melyben a Ruconest 2100 egység por és oldószer oldatos injekcióhoz készítmény árát a Berinert 500 NE és a Firazyr 30 mg készítmények terápiás költségeivel hasonlítja össze, illetve bemutatja az áremelés költségvetési hatását.

4.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

Az elemzés a NEAK oldalán elérhető publikus gyógyszer törzsben szereplő, és további publikus irodalmi adatokon alapul, melyben egy akut angioödémás roham kezelési költségét hasonlította össze a Kérelmező. A Ruconest és a komparátor terápiák költségeinek számítása során az elemzés figyelembe veszi az akut roham első kezelésére nem megfelelő válaszreakció esetén szükséges dózisszámítást. Az újrabeadási arányokat a Kérelmező randomizált klinikai vizsgálatokból, valamint nyílt elrendezésű vizsgálatokból, regiszterből származtatta.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező az újrabeadási arányok és a készítmények testtömegkilogramm-alapú dozírozásának figyelembe vételével különböző súlycsoportokban hasonlította össze az egyes terápiák kezelési költségeit.

A Kérelmező elemzése alapján a 0-42 kg-os és a 76-100 kg-os súlycsoportban a Ruconest készítmény terápiás költsége kedvezőbb, mint a bemutatott komparátoroké, míg a 43-75 és a 100-125 kg-os súlycsoportokban a választott komparátorok tekinthetők költségghatékonynak.

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a 0-42 kg-os súlycsoport esetén további súlykategóriákra osztás indokolt tekintettel a Berinert adagolására, mely 20 NE/ttkg. Így a 0-25 kg súlycsoportban 1 injekció szükséges rohamonként, 25 kg fölött pedig 2 injekció. Ezt figyelembe véve az elemzés konklúziója is megváltozik, a 0-25 kg-os súlycsoportban a Berinert terápiás költsége kedvezőbb a Ruconest készítmény terápiás költségénél.

A **Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet**, hogy az elemzés nem veszi figyelembe az EÜ100 25. indikációs ponton támogatott Ruconest 2100 egység por oldatos injekcióhoz készítmény terápiás költségeit, mellyel kiegészítve a komparátorokat az elemzés konklúziója is megváltozik. A Ruconest készítmény új kiszerezésének terápiás költsége minden súlycsoportban magasabb a már támogatott kiszerezéshez képest.

4.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy a komparátorválasztás során nem veszi figyelembe a Ruconest már támogatott kiszerezését.

Továbbá a Berinert komparátor adagolására tekintettel a 0-42 kg-os súlycsoport további alcsoportokra osztása indokolt, mely alapján a 0-25 kg-os súlycsoportban az elemzés konklúziója megváltozik.

A készítmény befogadása a már támogatott Ruconest készítményhez képest nem jelentene változást a technológia hatásosságában, mely alapján a választott elemzéstípus megfelelő. Ugyanakkor a Kérelmező az új kiszerezés előnyeként az otthoni önadagolás által elérhető életminőség-javulást határozta meg, melyet nem számszerűsített, ennek figyelembe vételére a költség-minimalizációs elemzés definíciószerűen nem alkalmas.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a 2018-2021.02. közötti időszak dobozforgalmi adatai alapján a támogató döntést követő 3 évre rendre 540-567-595 dobozforgalmat becsült.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező a Ruconest készítmény új kiszerezésének, valamint az EÜ100 25. ponton támogatott Firazyr és Berinert készítmények költségadatait ismertette, melyet a TÉF kiegészített a már támogatott Ruconest készítmény adataival.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Berinert 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz gyógyszerkészítmény ára 2021.07.01-től emelkedett, továbbá a generikus ikatibant gyógyszerkészítmények támogatási kérelmeinek elbírálása a jelen szakvélemény összeállításának időszakában is folyamatban van.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi továbbá, hogy a finanszírozó és a Berinert, valamint a Firazyr készítmények forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai között támogatásvolumen-szerződés volt érvényben 2020.12.30-ig (határérték+eredményességi alapú), valamint 2021.03.31-ig (doboz+határérték+eredményességi alapú).

5.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező becslése alapján a készítmény támogatásának bruttó költségvetési hatása a befogadást követő 3 évben rendre XXX Ft, míg a nettó költségvetési hatás az áremelés miatt XXX Ft.

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. Orvosszakmai limitációk

A modell alapját alkotó újrabeadási arányok különböző típusú vizsgálatokból (RCT, OLE, regiszter), irodalmi adatok naiv összevetéséből származnak.

6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy nem veszi figyelembe a Ruconest már támogatott kiszerezését, mellyel kiegészítve a komparátorokat az elemzés konklúziója megváltozik.

Továbbá a 0-42 kg-os súlycsoport további alcsoportokra osztása indokolt, a 0-25 kg-os súlycsoportban a vizsgált készítmények adagolása miatt az elemzés konklúziója megváltozik.

A Kérelmező nem számszerűsítette az otthoni alkalmazás által elérhető egészségnyereséget.

7. Nemzetközi kitekintés

A készítményt értékelő releváns HTA-irodák közül az NCPE a készítményt nem támogatja. A HAS nem állapított meg hozzáadott értéket a már rendelkezésre álló kezelésekhez képest, az SMC a készítményt támogatja.

8. Konklúzió

A Ruconest új kiszerezésének támogatása a technológia hatásosságának tekintetében nem jelentene változást a már támogatott kiszerezéshez képest. A változatlan mértékű



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu

Web: www.ogyei.gov.hu

egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a Ruconest készítmények költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. Amennyiben elfogadjuk az új kiszerelés által elérhető életminőség-javulásra vonatkozó feltételezést, úgy a választott elemzéstípus nem tekinthető megfelelőnek, és az egészségnyereség számszerűsítésének hiányából fakadóan az új kiszerelés költséghatékonysága nem megítélhető. A készítmény támogatása esetén az áremelés hatására többlet-támogatáskiáramlás várható.

2021. szeptember 14.

Regisztrációs szám: TÉF/78/21

Referenciák

- ¹ Maurer, M., Magerl, M., Ansotegui, I. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. World Allergy Organ J 11, 5 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0180-1>
- ² Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2010 Oct;126(4):821-827.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.021. PMID: 20920772.
- ³ Zanichelli A, Mansi M, Azin GM et al. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Allergy. 2015 Dec;70(12):1553-8.
- ⁴ Frederici C, Perego F, Borsoi L et al. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients. BMJ Open, 30 Jul 2018, 8(7):e022291
- ⁵ Bork K, Bernstein JA, Maching T et al. Efficacy of different medical therapies for the treatment of acute laryngeal attack of hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitor deficiency. J Emerg Med. 2016 Apr;50(4):567-80.