

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Mayzent 0,25 mg filmtabletta, 12x / Mayzent 0,25 mg filmtabletta, 120x / Mayzent 2 mg filmtabletta, 28x** 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.”

Az indikációs ponton támogatott készítmények listáját a Mellékletek című fejezet tartalmazza.

A készítmény hatóanyaga, a **L04AA42** ATC-kódú **sziponimod** jelenleg nem támogatott.

A **Mayzent 0,25 mg filmtabletta, 12x / Mayzent 0,25 mg filmtabletta, 120x / Mayzent 2 mg filmtabletta, 28x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Mayzent azon szekunder progresszív sclerosis multiplexben (SPMS) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél a betegség aktivitását relapszusok vagy a gyulladásoos aktivitás képalkotó eljárással való kimutatása bizonyítja.”

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

Az aktív szekunder progresszív szklerózis multiplexben (SPMS) rendelkezésre álló egyéb terápiák köre szűk, eredményességük bizonytalan. A legfrissebb ECTRIMS/EAN-irányelv (2018) gyenge ajánlást fogalmaz meg az interferonok (IFN), valamint az egyéb betegségmódosító terápiák (*disease modifying therapies*, DMT) –mitoxantron, okrelizumab, kladribin- használatával kapcsolatban. Az AAN 2018-as állásfoglalása szerint a relapszusok számának csökkentésében eredményes az IFN β -1b, valamint megfontolandó az IFN β -1a és a mitoxantron alkalmazása, az egyéb DMT-ket elegendő bizonyíték hiányában nem ajánlják; a progresszió lassításában szerepe lehet a mitoxantronnak, a többi DMT az alacsony evidenciaszintek miatt nem ajánlott. Magyarországon az SPMS kezelésére IFN β -1b ajánlott.

A célzott terápiák mellett kiemelt fontosságú a következményes elváltozások folyamatos tüneti kezelése.

3. Komparátorválasztás

A kérelmező komparátorként az IFN β -1b-kezelést választotta, a komparátorválasztás megfelelő. A kérelmezett terápia „add-on” jellegű, a tüneti kezelés minden esetben folytatandó.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A szklerózis multiplex (SM) megjelenésekor a betegek 85-90%-a relapszáló-remittáló típusú SM (RRMS) alcsoportba sorolható, azonban az esetek 90%-ában a betegség 40-49 éves kor között átalakul SPMS-be, amely a továbbiakban egyenletes, folyamatos állapotromlást eredményez.

A sziponimod hatásosságát és biztonságosságát SPMS-re vonatkozóan egyetlen, a törzskönyv alapját képező fázis III klinikai vizsgálatban (EXPAND) vizsgálták, a vizsgálat kiterjesztett szakasza jelenleg még folyamatban van.

A vizsgálat elsődleges végpontját jelentő 3 hónapos, megerősített funkcióromlással járó progresszió (3mCDP) eléréséig eltelt idő szignifikánsan megnőtt az aktív karon (HR=0,79 p=0.0134). Az aktív betegek (lsd. alk. előírat) alcsoportjában a progresszió lassulása még kifejezettebb: mind a 3mCDP (HR=0,69 95% CI: 0,53-0,91), mind a 6mCDP szignifikánsan nőtt (HR=0,63 95% CI: 0,47-0,86). A megerősített relapszusok (ARR) gyakorisága 46%-kal csökkent (HR=0,54 95% CI: 0,39-0,77).

4.2.Orvosszakmai evidenciák értékelése

A készítmény hatásossága és biztonságossága rövidtávú klinikai vizsgálatokkal alátámasztott, az SM progresszióját lassító hatását nagy betegszámú, randomizált, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatban igazolták.

A sziponimod 2020. január 13-án került törzskönyvezésre az Európai Unióban, így a jelenleg hatályos irányelvekben még nem szerepel.

4.3.Orvosszakmai limitációk, valamint az elemzés alapját képező hatásossági adatok, a kérelmezett indikáció és a hazai finanszírozási környezet koherenciájának bemutatása

A pivotális vizsgálatba bevont betegek a SAG of Neurology meetingen¹ elhangzottak szerint csak részben feleltethetők meg a teljes SPMS-ben szenvedő populációnak. A testület szerint a klinikai gyakorlatban jelentős számú idősebb, régebb óta beteg, magasabb EDSS-pontszámmal rendelkező páciens fordul elő; tehát a vizsgálati populáció egyfajta „korai” stádiumú SPMS-ben lévő/RRMS-SPMS-átmenetben lévő betegcsoportként határozható meg.

A klinikai vizsgálatban az aktív SPMS-ben szenvedő betegekre vonatkozó alcsoportelemzés post-hoc történt.

Mivel ebben a fázisban a javulás még lehet gyulladáscsökkentő terápia eredménye, így a vizsgálatba való bevonás előtt alkalmazott terápiák (a vizsgálatba bevont betegek 80%-a kapott DMT-t) hosszútávú hatása nem zárható ki teljesen.

Minden elérhető forrás megegyezik abban, hogy a klinikai gyakorlatban az SPMS diagnózisát retrospektív módon, a lehető legkésőbb állapítják meg, hogy a beteg a lehető legtovább kaphassa az RRMS-re törzskönyvezett gyógyszereket.

Magyarországon az összes szklerózis multiplexben szenvedő beteget egy BNO-kód (G35) alatt tartják nyilván, így a különböző típusú SM-ben szenvedő páciensek pontos száma nem ismert. Mivel pontos klinikai definíciója az SPMS-nek nemzetközileg sincs, így a terápiára a későbbiekben esetleg jogosult betegek köre jelenleg nem határozható meg.

AZ EDSS-skála a klinikai állapotromlás egyes aspektusaira kevésbé érzékeny, főleg 4,5 pont felett, ahol már szinte csak a mozgást veszi figyelembe, az egyéb (pl. kognitív) funkciókat egyáltalán nem.

A gyógyszer szedése előtt ajánlatos különböző védőoltások beadása (pl. VZV), illetve kötelező a genetikai tesztelés CYP2C9-re. Ezek költségeivel a kérelmező nem számol.

A komparátornak jelölt IFN β -1b és a sziponimid relatív hatásosságára vonatkozó adatok egy nem publikált indirekt összehasonlításból (MAIC) származnak, melyet a kérelmező nem nyújtott be a főosztály részére.

Az EUnetHTA 2020 márciusi értékelésében megjelent indirekt összehasonlító elemzés alapján a sziponimid IFN β -1b-hez képest nem idézett elő szignifikáns változást a 3mCDP eléréséhez szükséges idő tekintetében.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében az aktív szekunder progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegek kezelésében alkalmazandó sziponimid-terápia költség-hatékonyságát vizsgálta az interferon- β -1b hatóanyagú Betaferon terápiával szemben.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-hasznossági elemzés. A választott elemzéstípus megalapozottnak tekinthető. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A Kérelmező az EDSS progresszióra és a relapszusokra vonatkozó adatokat az EXPAND klinikai vizsgálat kontroll karjából származtatta. A Kérelmező a hatásossági adatokat egy nem publikált indirekt vizsgálat alapján határozta meg.

A Kérelmező által felhasznált hasznossági súlyok egy része szintén az EXPAND klinikai vizsgálatból származnak. A nem elérhető adatok esetében a Kérelmező Orme et al. 2007 vizsgálatát vette alapul.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során figyelembe vette a direkt gyógyszerköltségeket, az adminisztrációs és monitoring költségeket, a relapszusok, a betegségmenedzsment valamint a mellékhatás költségeket. A gyógyszerköltségek 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.

Az aktív szekunder progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegek kezelésében alkalmazandó sziponimod-terápia alkalmazási előírás alapján javasolt dózisa az 5 napos titrálás után napi 2 mg. A kérelmezett sziponimod termelői és bruttó fogyasztói ára kiszereléstől függően változik. A bruttó fogyasztói áron számolt titrálás költsége XXX Ft, míg a készítmény éves terápiás költsége 1 mg-os dozírozás esetén XXX Ft, a 2 mg-os dozírozás esetén pedig XXX Ft. Szakértői vélemény alapján a betegek 10 %-a részesül 1 mg-os dozírozásban.

A komparátor interferon- β -1b hatóanyagú Betaferon termelői ára XXX Ft, bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A készítmény éves terápiás költsége XXX Ft.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A vizsgált élethosszig tartó időtávon a sziponimod-terápia 1,01 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft többletköltséggel járt az interferon- β -1b-terápiához képest. A Kérelmező által kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY.

5.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A Technológia-értékelő Főosztály kiemeli, hogy a sziponimod-terápia és a megjelölt interferon- β -1b-terápia tekintetében direkt összehasonlító eredmények nem állnak rendelkezésre. A Kérelmező a hatásossági adatokat egy nem publikált indirekt vizsgálat alapján határozta meg.

A Technológia-értékelő Főosztály a Kérelmezővel egyetértésben hangsúlyozza, hogy a beadvány alapját képző indirekt vizsgálatban a SPSM alcsoportokra vonatkozóan nem érhető el adat. A benyújtott egészség-gazdaságtani modell azzal a feltételezéssel él, hogy az alcsoportok eredményei megegyeznek a teljes SPSM populáció adataival.

Felhívjuk a figyelmet arra, hogy a Kérelmező által felhasznált indirekt vizsgálatban nem szerepelt a jelen beadvány komparátorát képző Betaferon készítmény, helyette az azonos interferon- β -1b hatóanyagú Extavia készítmény szerepelt.

Megjegyezzük továbbá, hogy a kérelmezett készítmény szedése előtt ajánlatos különböző védőoltások beadása, valamint kötelező a genetikai tesztelés CYP2C9-re. A Kérelmező ezen tételek költségével nem kalkulált az elemzésben.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a bevonható betegek számát 46 – 138 – 215 főre becsülte a befogadást követő 3 évben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A kérelmezett sziponimod termelői és bruttó fogyasztói ára kiszereléstől függően változik. A bruttó fogyasztói áron számolt titrálás finanszírozót terhelő költség a 100%-os kérelmezett támogatás esetén a 300 Ft-os dobozdíj figyelembevételével XXX Ft. Finanszírozói szempontból a készítmény éves terápiás költsége 1 mg-os dozírozás esetén XXX Ft, míg a 2 mg-os dozírozás esetén XXX Ft. Szakértői vélemény alapján a betegek 10 %-a részesül 1 mg-os dozírozásban.

Az EÜ100 34. ponton támogatott terápiák éves költsége hozzávetőlegesen XXX – XXX millió Ft között változik az adott kezeléstől függően.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező hangsúlyozta, hogy az SPSM betegek többségét nem interferonnal kezelik. Az alkalmazott terápiákat és megoszlásukat a NEAK forgalmi adatai alapján határozta meg és a leváltás során is forgalommal súlyozott leváltást feltételezett.

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.

A Technológia-értékelő Főosztály hangsúlyozza, hogy a nettó költségvetési hatás mértékét nagyban befolyásolja a kérelmezett készítmény piacirészesedés-szerzése.

7. Nemzetközi kitekintés

A meghatározó európai és amerikai HTA-irodák legtöbbjéhez a gyártó benyújtotta a készítmény támogatási kérelmét. A NICE és az SMC esetében a kérelem elbírálás alatt áll, eredmények az elkövetkezendő hónapokban várhatók. Az NCPE-nél szintén folyamatban van az értékelés, az előzetesen publikált eredmények alapján a készítmény támogatása ajánlott. Az IQWiG értékelése szerint a készítmény hozzáadott értéke nem bizonyított,

támogatása nem ajánlott. A CADTH jelentős árcsökkentés és pontosan meghatározott be- és kilépési kritériumok mellett támogatja a készítmény befogadását.

8. Konklúzió

A készítmény hatásosságát és biztonságosságát egy nagy betegszámú, randomizált, placebo-kontrollos, fázis III-as klinikai vizsgálatban értékelték. Az indikációban alkalmazható egyéb terápiás alternatívákkal szemben indirekt összehasonlításból származó eredmények állnak rendelkezésre. A pivotális vizsgálatba bevont és a beadványban kérelmezett betegcsoport nem teljes mértékben feleltethető meg egymásnak, mivel a klinikai gyakorlatban jelentős számú idősebb, régebb óta beteg, magasabb EDSS-pontszámmal rendelkező páciens fordul elő.

A Kérelmező által számított ICER érték meghaladja az egy főre jutó GDP háromszorosából képzett költséghatékonysági küszöbértéket, azaz a jelenleg hatályos hazai egészség-gazdaságtani irányelv alapján a sziponimod-terápia költséghatékonysága nem bizonyított az interferon- β -1b-hez viszonyítva. A kérelmezett terápia a komparátor interferon- β -1b-vel szemben többlet-egészségnyereséget termel, azonban a költségeket is figyelembe véve nem tekinthető költséghatékony terápiának.

¹ Mayzent Public Assessment Report, EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf [2020-07-21]