

1 Nyilvános összefoglaló

1.1 Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető Gilenya 0,5 mg kemény kapszula 28x készítmény **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga az **L04AA27** ATC kódú **fingolimod**, mely **jelenleg támogatott**.

A Gilenya 0,5 mg kemény kapszula készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül**:

- **EÜ100 34.:** sclerosis multiplex esetén a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján,
- közgyógyellátás keretén belül kiváltható.

A Gilenya 0,5 mg kemény kapszula készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Gilenya betegségmódosító kezelésként önmagában javallott nagyon aktív relapszáló-remittáló sclerosis multiplex kezelésére a következő felnőtt és 10 éves vagy annál idősebb gyermek és serdülők esetében:

- azon betegeknél, akiknél legalább egy teljes és megfelelő betegségmódosító terápiával történt kezelés ellenére a betegség nagyon aktív

vagy

- azon 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 látható az agyi MR-vizsgálattal, vagy jelentős növekedés volt a T2 léziókban a legutóbbi MR-lelethez képest.”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Gilenya 0,5 mg kemény kapszula
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Novartis Europharm Limited
Forgalomba hozatali engedély számai:	EU/1/11/677/001-006 EU/1/11/677/010
Forgalomba hozatal dátuma:	Az első kiadásának dátuma: 2011. március 17. A legutóbbi megújításának dátuma: 2020. november 16.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	2018.11.22.
Forgalomba hozatali engedély jogalapja:	New active substance (Article 8(3) of Directive No 2001/83/EC)
Forgalomba hozatali engedély jellemzői:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia Fokozott felügyelet alatt áll
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2023.05.10-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2023.06.29-i véleményezési határidővel. A kérelem hiánypótlást követően felelt meg a formai és tartalmi követelményeknek. A hiánypótlás tárgya: forráshivatkozás az összefoglalóban. A Kérelmező 2023.05.16-i hiánypótlás keretében küldte meg a hiányzó dokumentumokat.

2 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A sclerosis multiplex kezelésére injekció formájában interferon- β 2 kezelés mellett glatiramer-acetát és monoklonális antitest terápia lehetséges. Az orális készítmények teriflunomid, dimetil-fumarát, diroximel-fumarát, monometil-fumarát, fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod, kladribin hatóanyag tartalmúak. Az intravénásan adható készítmények natalizumabot, okrelizumabot, alemtuzumabot tartalmaznak. A mindennapi életvitelt befolyásoló fáradtságérzés off-label gyógyszeres kezelésére amantadin, modafinil, szelektív szerotonin újrafelvétel gátlók alkalmazása javasolt. D-vitamin szedése csökkenti a sclerosis multiplex aktivitását.

Relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő gyermekek számára az alábbi kezelések állnak rendelkezésre:

- orális készítmények: fingolimod,
- injekció: interferon, glatiramer-acetát,
- intravénás készítmények: rituximab, natalizumab, okrelizumab.¹

2.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A sclerosis multiplex esetén a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározottak alapján² relapszus esetén intravénás vagy *per os* adagolású metilprednizolon adagolása szükséges.

A sclerosis multiplex progressziójának/aktivitásának csökkentésére kiemelten támogatott formában interferon- β 1-a, interferon- β 1-b, peginterferon- β 1-a, glatiramen-acetát, teriflunomid, dimetil-fumarát, ocrelizumab, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, kladribin hatóanyagú készítmények alkalmazhatók. A készítmények az ocrelizumab és az alemtuzumab kivételével közgyógyellátás keretén belül elérhetők.

A NEAK publikus gyógyszertörzs alapján más fingolimod hatóanyagú, készítmények is elérhetők támogatott formában, melyeket az 1. táblázat: Helyettesítő fingolimod készítmények foglal össze. A készítmények egymással helyettesíthetők.

1. táblázat: Helyettesítő fingolimod készítmények^{3 4}

Helyettesítő készítmény	Termékhiány (igen/nem)	Alkalmazási előírás szerinti indikációban kaphatják	Támogatott EÜ100 formában (igen/nem)
Bonaxon 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnttek	igen
Chantico 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	igen
Efigalo 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	igen
Fimodigo 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	nem
Fingolimod Accord 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	nem
Fingolimod Alvogen 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	nem
Fingolimod MSN 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnttek	nem
Fingolimod Mylan 0,5 mg-os kemény kapszula	nem	felnttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	nem
Fingolimod Onkogen 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	nem
Fingolimod Pharmascience 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	igen
Fingolimod Richter 0,5 kemény kapszula	nem	felnttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	igen
Fingolimod Stada 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	nem
Fingolimod-Q Pharma 0,5 kemény kapszula	nem	felnttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	igen
Gaxenim 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	igen

Golmipec 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnőttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	nem
Inzolfi 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnőttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	igen
Limoda 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnőttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	nem
Lognif 0,5 mg kemény kapszula	igen (2022.10.25-től, bizonytalan végű, oka: szállítási vagy raktározási gondok)	felnőttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	igen
Mulfinya 0,5 mg kemény kapszula	nem	felnőttek és 10 évnél idősebb gyermekek és serdülők	nem

Forrás: TéF saját szerkesztés a Publikus Gyógyszertörzs (PUPHA 2023. május) és az OGYÉI Adatbázis alapján

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a hatóanyag összesen 10 készítménye (a Gilenya 0,5 mg kemény kapszula és 9 generikuma) rendelkezik TB támogatással 2022 márciusa és áprilisa óta, mivel a Gilenya 0,5 mg kemény kapszula készítmény kiterjesztett szabadalma (extended market exclusivity) 2022. március 22-én lejárt⁵. Azonban a generikus készítményeknek ki kellett vonulni a piacról 2022.10.12 után (2022. október 25-én a Lognif 0,5 mg kemény kapszula készítmény kapcsán a gyártó bizonytalan végű termékhiányt jelentett be), amikor is az európai szabadalom megadása megtörtént. A tavalyi bírósági döntés értelmében a Gilenya 0,5 mg kemény kapszula készítmény szabadalmi védettségének 2027. június 25-én esedékes lejáratáig generikus készítmények nem léphetnek piacra. A 2027-es pontos lejárat dátum „mechanikusan” került meghatározásra a bejelentés kapcsán a csatolt adatlapon a „*Bibliográfiai adatok*” szekcióban az „*Európai bejelentés, bejelentési napja, száma*” sor dátuma alapján (2007.06.25.) – figyelembe véve, hogy a szabadalmi oltalom a bejelentéstől számított 20 év.

3 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás⁶ alapján:

Hatásmechanizmus:

A fingolimod egy szfingozin 1-foszfát-receptor modulátor. A fingolimod a szfingozin-kináz révén metabolizálódik aktív metabolittá, fingolimod-foszfáttá. A fingolimod-foszfát alacsony,

nanomoláris koncentrációban kötődik a lymphocytákon található szfingozin 1-foszfát-receptor 1-hez (S1P-receptor 1), és könnyen átjutva a vér-agy gáton, kötődik a központi idegrendszer idegsejtjein lévő S1P-receptor 1-hez is. A lymphocytákon lévő S1P-receptorok funkcionális agonistájaként hatva, a fingolimod-foszfát gátolja a lymphocytáknak azt a képességét, hogy kilépjenek a nyirokcsomókból, ami lymphocyta-depléciónak helyett inkább azok redisztribúcióját eredményezi. Állatkísérletek azt mutatták, hogy ez a redisztribúció csökkenti a központi idegrendszer patogén lymphocytákkal történő infiltrációját, beleértve a proinflammatorikus Th17-es sejteket is, ahol azok az idegek gyulladásában és az idegszövet károsításában vennének részt. Állatkísérletek és in vitro kísérletek arra utalnak, hogy a fingolimod az idegsejteken lévő S1P-receptorokra gyakorolt kölcsönhatás révén is hathat.

Alkalmazás módja:

A készítmény szájon át alkalmazandó.

Adagolás:

Felnőtteknél a fingolimod javasolt adagja naponta egyszer egy 0,5 mg-os kapszula, szájon át bevéve.

Gyermekek és serdülők esetében (10 éves vagy annál idősebb) a javasolt adag a testsúlytól függ:

- ≤ 40 kg testsúlyú gyermek- és serdülőkorú betegek: naponta egyszer egy 0,25 mg-os kapszula, szájon át bevéve.
- > 40 kg testsúlyú gyermekek és serdülők esetében: naponta egyszer egy 0,5 mg-os kapszula, szájon át bevéve.

Azon gyermekeket és serdülőket, akiknél a kezelést 0,25 mg-os kapszulával kezdik, majd azt követően a stabil testsúlyuk 40 kg fölé nő, át kell állítani a 0,5 mg-os kapszulára.

A naponta 0,25 mg-ról 0,5 mg-ra történő átállítás során az első adag bevételekor javasolt a kezelés megkezdésekor alkalmazott monitorozást elvégezni.

A hatásosságot jellemző legfontosabb információk:

A fingolimod hatásosságát két vizsgálatban igazolták a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőtt betegeknél. A résztvevőknek a megelőző 2 évben legalább 2, vagy a megelőző 1 évben legalább 1 relapszusa volt, és a kiterjesztett rokkantsági skála (EDSS) pontszáma 0 és 5,5 között volt. A FREEDOMS vizsgálat egy 2 évig tartó, randomizált, kettős vak, placebokontrollos III. fázisú vizsgálat volt, amit 1272 beteggel végeztek. A vizsgálat eredményeit a 3. táblázat mutatja. A 0,5 mg-os és az 1,25 mg-os dózisok között egyik végpont tekintetében sem volt lényeges különbség.

Azok a betegek, akik befejezték a 24 hónapos FREEDOMS fő vizsgálatot, beléphettek egy, a dózis tekintetében vak, kiterjesztett vizsgálatba és fingolimodot kaptak. Összesen 920 beteg vett részt. Tizenkét hónap után (36 hónap) 856 beteg (93%) vett még mindig részt a

vizsgálatban. A 24. és 36. hónap között a fő vizsgálatban 0,5 mg fingolimodot kapó betegek közül azoknál, akik továbbra is 0,5 mg-ot kaptak, az évenkénti relapszus-ráta 0,17 volt (0,21 a fő vizsgálatban). A placebóról 0,5 mg fingolimodra átállított betegeknél az évenkénti relapszus-ráta 0,22 volt (0,42 a fő vizsgálatban).

Hasonló eredményeket mutattak egy 2 éves, randomizált kettős vak, placebokontrollos, fingolimoddal végzett III. fázisú replika vizsgálatban, amelyben 1083, RRMS-ben szenvedő beteg vett részt (4. táblázat).

A TRANSFORMS vizsgálat egy 1 évig tartó, randomizált, kettős vak, dupla-placebós, aktív-kontrollos, III. fázisú vizsgálat volt, amit 1280 beteggel végeztek. A vizsgálat eredményeit a 5. táblázat mutatja. A 0,5 mg-os és az 1,25 mg-os dózisok között egyik végpont tekintetében sem volt lényeges különbség.

Azok a betegek, akik befejezték a 12 hónapos TRANSFORMS fő vizsgálatot, beléphettek egy, a dózis tekintetében vak, kiterjesztett vizsgálatba (D2302E1), és fingolimodot kaptak. Összesen 1030 beteget vontak be, ugyanakkor közülük 3 beteg nem kapott kezelést. Tizenkét hónap után (24 hónap) 882 beteg (86%) vett még mindig részt a vizsgálatban. A 12. és 24. hónap között a fő vizsgálatban 0,5 mg fingolimodot kapó betegek közül azoknál, akik továbbra is 0,5 mg-ot kaptak, az évenkénti relapszus-ráta 0,20 volt (0,19 a fő vizsgálatban). Az interferon béta-1a-ról 0,5 mg fingolimodra átállított betegeknél az évenkénti relapszus-ráta 0,33 volt (0,48 a fő vizsgálatban).

A két fő vizsgálat vizsgálat összesített eredményei az évenkénti relapszus-ráta komparátorhoz viszonyított konzisztens és statisztikailag szignifikáns csökkenését mutatták az alábbi alcsoporthoz: nem, életkor, sclerosis multiplex korábbi kezelése, betegség kiindulási aktivitása, vagy kiindulási mozgáskorlátozottság. A klinikai vizsgálati adatok további elemzése a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő betegek nagyon aktív alcsoportjában konzisztens terápiás hatásokat igazolt.

Gyermekek és serdülők

A fingolimod 0,25 mg vagy a 0,5 mg naponta egyszeri adagjainak hatásosságát és biztonságosságát 10 és < 18 év közötti életkorú, relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő, gyermek- és serdülőkorú betegek esetében igazolták.

A PARADIGMS vizsgálat egy kettős vak, dupla-placebós, aktív-kontrollos, rugalmas időtartamú, legfeljebb 24 hónapos vizsgálat volt, amelyben 215, 10 és < 18 év közötti életkorú beteg vett részt. Összefoglalva, a betegek közül 180-an (84%) fejezték be a vizsgálat alapfázisát a vizsgálati készítmény alkalmazásával. A végpontokra vonatkozó eredményeket a 6. táblázat mutatja be.

A kérelmező kérelmében egy további prospektív, 5 éves **utánkövetéses vizsgálatot**⁷ mutatott be, melyben 21 hazai sclerosis multiplex centrum vett részt. A 2012.10.01. és 2018.12.31. közötti időszakban legalább egyszer Gilenyt kapó betegek kerültek be a vizsgálatba. A primer végpont az éves relapszus ráta változása, a főbb másodlagos végpont a betegség progresszióját mutató EDSS pontérték változása volt a kiindulási értékhez képest. A vizsgálat biztonságossági

populációját (SP) 720 beteg, az intention-to-treat populációt (ITT: akiknek volt legalább 1 év utánkövetésük) 570 beteg jelentette.

Az al csoport elemzések 4 kategóriát mutatnak be a Gilenya kezelést megelőző terápiák szerint:

- terápia naívak,
- injekciós készítmények,
- natalizumab,
- egyéb.

Az ITT populáció vizsgálat előtti átlagos éves relapszus rátája 0,804 volt, ez az első év végére 77%-kal, a második év végére 82,1%-kal, majd a 3., 4. és 5. évek végére rendre 85,2%-kal, 89,7%-kal és 89%-kal csökkent. A vizsgálat lezárásakor a betegek 71,8%-a ért el stabil vagy javuló EDSS pontszámot, míg a betegek 28,2%-ánál volt megfigyelhető az EDSS progressziója. A legnagyobb klinikai hatásosság a kezelés kezdetén volt megfigyelhető, a terápiás hatás hosszú távon megmaradt. A valós életbeli adatok alapján új mellékhatásra nem derült fény, megfelelő betegmegválasztás esetén kiszámítható a terápia mellékhatás profilja.

A biztonságosságot jellemző legfontosabb információk:

A Gilenya 0,5 mg kemény kapszula készítmény az **OGYÉI gyógyszeradatbázisa** alapján **fokozott felügyelet alatt áll**. A 2019-es gyógyszerbiztonsági jelentés⁸ alapján terhes nőknél, valamint azon fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatásos fogamzásgátlást, a fingolimod kezelés ellenjavallott. A fingolimod által érintett receptor (szfingozin 1-foszfátreceptor) az embriogenezis alatt részt vesz az érzékszervekben. Állatkísérletek során reprodukció toxicitást igazoltak patkányoknál. Humán tapasztalatok alapján, a forgalomba hozatalt követően összegyűjtött adatok értelmében a terhesség során alkalmazott fingolimod az általános populációban megfigyelt arány (2-3%) 2-szeresére növelte a jelentős fejlődési rendellenességek kockázatát. A leggyakrabban jelentett, jelentős rendellenességek a következők:

- veleszületett szívbetegség, például pitvari vagy kamrai sövénydefektusok, Fallot-tetralógia;
- veserendellenességek;
- csont-izomrendszeri rendellenességek.

Az **OGYÉI 2020-as gyógyszerbiztonsági jelentésében**⁹ a gyógyszer által kiváltott májkárosodás kockázatának minimalizálása érdekében frissítették a májfunkció monitorozására vonatkozó útmutatást, valamint a készítmény abbahagyásának kritériumait.

A klinikai fejlesztés során a 0,5 mg fingolimoddal kezelt felnőtt betegek 8,0%-ánál emelkedett a GPT a normáltartomány felső határértéke (ULN) legalább 3-szorosára. Az ULN 5-szörösét elérő GPT-emelkedés a fingolimoddal kezelt betegek 1,8%-ánál fordult elő. A fingolimod alkalmazását leállították, ha az emelkedés meghaladta az ULN 5-szörösét. A szer ismételt

alkalmazásakor ismét megemelkedett a máj transzaminázok szintje, ami alátámasztja a fingolimoddal fennálló összefüggést.

3.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

A **European Journal of Neurology** 2018-as irányelvében¹⁰ több vizsgálat metaanalízisét mutatja be, mely szerint a fingolimod hatóanyag tartalmú készítménnyel kezelt páciensek nagy hányadánál nem fordult elő relapszus, összevetve más készítményekkel alacsonyabb éves relapszusrányt biztosított, alacsonyabb volt a rokkantság súlyosbodásának kockázata. Összességében arra az álláspontra jutottak, hogy aktív relapszáló-remittáló sclerosis multiplex esetén a hagyományos interonnal és glatiramer-acetáttal végzett kezeléshez képest a fingolimodra való váltás előnyösebb.

Az **American Academy of Neurology** 2018-as irányelve¹¹ alapján az aktív sclerosis multiplexben szenvedő páciensek esetén – a hagyományos interferon- β kezeléshez képest – a fingolimoddal kezelt betegeknek a relapszusok csökkenése és kedvezőbb MRI eredmények voltak megfigyelhetők. Nagy aktivitású sclerosis multiplex esetén javasolt fingolimod tartalmú készítmény alkalmazása.

A **The Consortium of Multiple Sclerosis Centers** 2019-es irányelve¹² alapján relapszáló sclerosis multiplex esetén a rendelkezésre álló DMT-k (betegségmódosító kezelések) bármelyike szóba jöhet kezdeti terápiaként, ha a beteg számára adottak a megfelelő körülmények. Az intramuszkuláris/szubkután interferon- β /peginterferon- β és az infúziós terápiák (natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab) mellett orális terápiaként fingolimod, teriflunomid, dimetil-fumarát szerepel az ajánlásban. Nagyon aktív kórlefolyású betegség vagy nagyfokú gyulladás esetén hatásosabb DMT-kez kell folyamodni. Az annak tekintett elérhető infúziós terápiák (alemtuzumab, ocrelizumab, natalizumab) mellett az orális szerek közül a legtöbb szakember a fingolimodot is a nagyobb hatékonyságú csoportba sorolja. Primer progresszív sclerosis multiplex (PPMS) betegekben, akik esetében bizonyítottan jelen voltak aktív gyulladásos folyamatok, a fingolimod gyulladásgátló hatása nem lassította a kórkép progresszióját az INFORMS post-hoc analízis szerint. PPMS-ben ocrelizumab a javallott szer. Jelenleg a fingolimod az egyetlen FDA által jóváhagyott DMT, amely gyermekkorban (10 éves kortól) relapszáló MS kezelésére használatos.

A 2010-13 között érvényes **hazai irányelv**¹³ nem-gyógyszeres kezelésként megemlíti a fizikai terhelés és a dohányzás mellőzését, a fizioterápiát, a mediterrán diétát és a fertőző betegségek – különösen az influenza – elleni vakcináció fontosságát. Relapszus esetén rövid távon a nagy dózisú kortikoszteroid kezelés gyors javulást vált ki. Opticus neuritis-szel járó relapszust nagy dózisú metilprednizolonnal javasolt kezelni. A betegség aktivitásának/progressziójának csökkentésére interferon- β , glatiramer-acetát és natalizumab kezelést javasol.

A TéF megjegyzi, hogy a hazai irányelv kiadásának idején a fingolimod tartalmú Gilenya 0,5 mg kemény kapszula készítmény még nem rendelkezett forgalomba hozatali engedéllyel.

4 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A benyújtott áremelésre irányuló támogatási kérelem részeként különálló egészség-gazdaságtani elemzés nem készült, a Kérelmező megállapította, hogy az áremelés nincs hatással a készítmény relatív hatásosságára, így költséghatékonysági szempontból az áremelés elutasítása definíciószerűen domináns a kérelem támogatásával szemben.

4.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A kérelem áremelésre irányul, így ezzel összhangban az egészségi állapot változására vonatkozó információt az elemzés nem tartalmaz.

4.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a Gilenya készítmény termelői árának XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelését kéri. A kért XXX%-os áremelést követően a készítmény bruttó fogyasztói ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik.

A Kérelmező az áremelést a forint-euró árfolyam romlásával indokolta, továbbá azzal, hogy a készítmény támogatásba vétele óta a listaár jelentős mértékben csökkent.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Gilenya készítmény társadalombiztosítási támogatási kérelme (E021/733/2013) támogató döntéssel zárult 2014.02.01-i finanszírozási kezdőnappal. Az akkori árszinthez képest a jelenleg érvényes listaár 47%-kal alacsonyabb az elmúlt években történt árcsökkentések következtében. Továbbá a készítmény támogatásba vétele óta az EUR/HUF árfolyam 19%-os gyengülése volt megfigyelhető¹⁴.

Az áremelés eredményeképp a Gilenya készítmény bruttó fogyasztói áron számított napi terápiás költsége XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne.

A Kérelmező megjegyezte továbbá, hogy a kérelmezett ár nem magasabb a 3 legalacsonyabb nemzetközi ár átlagánál.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a kérelmezett készítmény nemzetközi árára vonatkozó információk a finanszírozó számára ismertek.

5 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1 Becsült betegszám

A Kérelmező 2019-2022. évi NEAK adatbázis elemzés alapján és a terápiás területen várható új kezelések megjelenésének figyelembevételével becsülte a Gilenya készítmény várható forgalmát, mely a kérelem támogatását követő években 770, 710 és 600 fő.

2. táblázat: A Gilenya készítmény forgalma, 2019-2022

	2019	2020	2021	2022
Gilenya 0,5 mg kemény kapszula, 28x	7 912	8 583	8 898	9 333

Forrás: TEF saját szerkesztés a NEAK Gyógyszerforgalmi adatai alapján

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Gilenya készítmény forgalma az utóbbi években növekvő tendenciát mutat. Támogatási kategória tekintetében a kiemelt jogcímen megjelenő forgalom meghatározó (98%).

5.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A készítmény (áremeléssel és áremelés nélküli) terápiás költségeinek jellemzése napi terápiás költségen tehető meg.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a készítmény kiemelt támogatási technikája miatt az áremelés hatása – annak elfogadása esetén – a betegek által fizetendő térítési díjakban nem fog jelentkezni.

5.3 Költségvetési hatás

A Kérelmező a beadványban arról nyilatkozott, hogy a 2014-2022. között érvényben lévő támogatásvolumen-szerződésben meghatározott nettó árszintet, ezáltal kasszasemlegességet biztosít a finanszírozó számára.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a 2022. évi dobozforgalom alapján a jelenlegi árhoz képest az áremelés hatására a várható többlet-támogatáskiáramlás közel XXX Ft évente.

6 A benyújtott elemzés limitációi

6.1 Orvosszakmai limitációk

A benyújtott kérelem alapján érdemi orvosszakmai limitáció nem került azonosításra. Ugyanakkor a **TéF megjegyzi**, hogy a készítmény kapcsán biztonságossági aggályok merültek fel, ennek következtében fokozott felügyelet alatt áll. Továbbá ugyan elérhetőek támogatott generikus készítmények a piacon, azonban egy 2022-es bírósági döntés értelmében csak 2027. június 25. után léphetnek piacra. A Gilenyát érintő termékhiányt a TéF nem azonosította.

6.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály nem azonosított olyan egészség-gazdaságtani limitációt, ami befolyásolná az elemzés eredményeit, vagy az abból levonható következtetéseket.

7 Nemzetközi kitekintés

A német **IQWiG** 2015. július 1-jén kelt állásfoglalása¹⁵ alapján a fingolimod tartalmú készítmények alkalmazása aktív relapszáló/remittáló sclerosis multiplexben szenvedő – interferon- β -val nem teljes mértékben kezelt – betegeknél nem számszerűsített mértékű klinikai többletelőnnyel jár. A klinikai többletelőny az éves relapszusok alacsonyabb arányában, illetve az influenzaszerű tünetek formájában jelentkező nemkívánatos események ritkább előfordulásában nyilvánult meg. A 2019.03.27-én kiadott újraértékelésében¹⁶ több kutatási kérdésben sem mutatott ki klinikai többletelőnyt, csupán egynél találtak nem számszerűsíthető többletelőnyt (7. táblázat).

A francia **HAS** 2021. májusi állásfoglalásában az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációs körben a támogatás fenntartását javasolta.¹⁷ 2019. februárjában kelt állásfoglalása¹⁸ szerint 10 évesnél idősebb gyermekeknél fontos klinikai előny nyújt a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex nagyon aktív formáinak kezelésében (SMR – *important*), valamint kismértékű klinikai hozzáadott értéket (ASMR IV – *mineur*) biztosít a terápiás stratégiában.

A brit **NICE** 2012. április 25-én kiadott irányelvében¹⁹ úgy fogalmaz, hogy a fingolimod csak akkor javasolt, ha felnőtteknél nagyon aktív relapszáló-remittáló sclerosis multiplex kezelésére kívánják használni, valamint ha

- a béta-interferon-kezelés ellenére változatlan vagy megnövekedett visszaesési arányuk van, vagy a súlyos relapszusok folytatódnak az előző évhez képest, és
- a gyártó a fingolimodot a betegbelépési program részeként vállalt kedvezménytel biztosítja.

A kanadai **CADTH** 2019. szeptember 26-án kiadott állásfoglalásában²⁰ a Gilenya 0,5 mg kemény kapszula készítményt másodvonalas terápiaként definiálja.

8 Konklúzió

A kérelem áremelésre irányul, a kérelmezett technológia nyújtotta klinikai előny az áremelés bekövetkezésétől független, nem változik, így a klinikai többletelőny, többlet-egészségnyereség definíciószerűen nem értelmezhető.

A Gilenya 0,5 mg kemény kapszulában készítmény a rendelkezésre álló klinikai evidenciák alapján hatásosan alkalmazható kezelésként a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő felnőttek és 10 évnél idősebb gyermekek tüneteinek enyhítésére.

A termék piacról történő kivonulása esetén nem állna rendelkezésre támogatottan elérhető fingolimod hatóanyagú terápiás készítmény. A törzskönyvezett generikumok egy 2022-es bírósági ítélet alapján csak 2027. június 25-e után kerülhetnek piacra. A súlyos relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő felnőttek további terápiás lehetősége: natalizumab, alemtuzumab és kladribin alkalmazása. A 10-18 év közötti gyermekek kezelésére gyors és

súlyos lefolyású relapszáló-remittáló sclerosis multiplex esetén nem állna rendelkezésre elérhető készítmény.

A benyújtott kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező a Gilenya készítmény XXX%-os (XXX Ft-os) áremelését főként az elmúlt évek árcsökkentésével és az árfolyamromlással indokolta. Az áremelés hatása a támogatási technika okán a betegek által fizetendő térítési díjakat nem befolyásolná.

A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a Gilenya készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. A kérelem támogatása egyértelműen támogatás-kiáramlást jelent a finanszírozó számára, ugyanakkor a korábban érvényben lévő támogatásvolumen-szerződés meghosszabbításával a Kérelmező kasszasemlegességet vállal.

9 Mellékletek

3. táblázat: D2301 jelzésű (FREEDOMS) vizsgálat: a legfontosabb eredmények

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinikai végpontok		
Évenkénti relapszus ráta (elsődleges végpont)	0,18**	0,40
A 24. hónapban relapszus-mentesen maradó betegek százalékaránya	70%**	46%
A 3 hónapja tartó, funkcióromláshoz vezető, igazolt progresszió aránya†	17%	24%
Relatív hazard (95%-os CI)	0,70 (0,52; 0,96)*	
MR-végpontok		
Az új vagy növekvő T2 léziók medián (átlagos) száma 24 hónap alatt	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
A gadolíniumot halmozó léziók medián (átlagos) száma a 24. hónapban	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Az agytérfogat medián (átlagos) %-os változása 24 hónap alatt	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† A funkcióromláshoz vezető progresszió meghatározása az EDSS 3 hónappal későbbi, 1 ponttal történő, igazolt emelkedése.		
** p < 0,001, *p < 0,05 a placebohoz képest		
A klinikai végpontok összes analízise a beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) történt. Az MR-analízisekhez értékelhető adatállományokat használtak.		

4. táblázat: D2309 jelzésű (FREEDOMS 2) vizsgálat: a legfontosabb eredmények

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Klinikai végpontok		
Évenkénti relapszus ráta (elsődleges végpont)	0,21**	0,40
A 24. hónapban relapszus-mentesen maradó betegek százalékaránya	71,5%**	52,7%
A 3 hónapja tartó, funkcióromláshoz vezető, igazolt progresszió aránya †	25%	29%
Relatív hazard (95%-os CI)	0,83 (0,61; 1,12)	
MR-végpontok		
Az új vagy növekvő T2 léziók medián (átlagos) száma 24 hónap alatt	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
A gadolíniumot halmozó léziók medián (átlagos) száma a 24. hónapban	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Az agytérfogat medián (átlagos) %-os változása 24 hónap alatt	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† A funkcióromláshoz vezető progresszió meghatározása az EDSS 3 hónappal későbbi, 1 ponttal történő, igazolt emelkedése.		
** p < 0,001 a placebohoz képest		
A klinikai végpontok összes analízise a beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) történt. Az MR-analízisekhez értékelhető adatállományokat használtak.		

5. táblázat: D2302 jelű vizsgálat (TRANSFORMS): a legfontosabb eredmények

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon béta-1a, 30 µg
Klinikai végpontok		
Évenkénti relapszus ráta (elsődleges végpont)	0,16**	0,33
A 12. hónapban relapszus-mentesen maradó betegek százalékaránya	83%**	71%
A 3 hónapja tartó, funkcióromláshoz vezető, igazolt progresszió aránya†	6%	8%
Relatív hazard (95%-os CI)	0,71 (0,42; 1,21)	
MR-végpontok		
Az új vagy növekvő T2 léziók medián (átlagos) száma 12 hónap alatt	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
A gadolíniumot halmozó léziók medián (átlagos) száma a 12. hónapban	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Az agytérfogat medián (átlagos) %-os változása 12 hónap alatt	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† A funkcióromláshoz vezető progresszió meghatározása az EDSS 3 hónappal későbbi, 1 ponttal történő, igazolt emelkedése.		
** p < 0,01, *p < 0,01 az interferon béta-1a-hoz képest		
A klinikai végpontok összes analízise a beválogatás szerinti populáción (intent-to-treat) történt. Az MR-analízisekhez értékelhető adatállományokat használtak.		

6. táblázat: D2311 jelzésű (PARADIGMS) vizsgálat: a legfontosabb eredmények

	Fingolimod 0,25 mg vagy 0,5 mg	Interferon béta-1a 30 mikrogramm
Klinikai végpontok	N = 107	N = 107 ^a
Évenkénti relapszus ráta (elsődleges végpont)	0,122**	0,675
A 24. hónapban relapszus mentesen maradó betegek százalékaránya	85,7**	38,8
MR-végpontok		
Az új vagy újonnan növekvő T2 léziók számának évenkénti rátája	n = 106	n = 102
Korrigált átlag	4,393**	9,269
A gadoliniumot halmozó T1 léziók száma vizsgálatonként a 24. hónapig	n = 106	n = 101
Korrigált átlag	0,436**	1,282
Az agyi atrophia évenkénti rátája a vizsgálat megkezdése és legfeljebb a 24. hónap között	n = 96	n = 89
Legkisebb négyzetes átlag	-0,48*	-0,80
* Egy, interferon béta-1a intramuscularis injekciós kezelésre randomizált beteg nem tudta lenyelni a kétszeresen álcázott gyógyszert, és kizárásra került a vizsgálatból. A beteget kizárták a teljes analízis és a biztonságossági halmazból. * p < 0,05, ** p < 0,001, az interferon béta-1a-hoz képest. A klinikai végpontok elemzését a teljes analízis halmazzal végezték.		

7. táblázat: A többletelőny valószínűsége és mértéke¹⁶

Research question	Subindication	ACT ^a	Probability and extent of added benefit
Children and adolescents (≥ 10 and < 18 years) with highly active RRMS despite a full and adequate course of treatment with at least one disease-modifying therapy.			
A1	for whom treatment escalation is indicated	TPC	Added benefit not proven
A2	for whom change within the asic therapeutic agents is indicated	IFNβ1a or 1b or glatiramer acetate under consideration of the approval ^c	Hint of non-quantifiable added benefit
Children and adolescents (≥ 10 and < 18 years) with rapidly evolving severe RRMS ^c			
B1	who have not yet received disease-modifying therapy	IFNβ1a or 1b or glatiramer acetate under consideration of the approval	Added benefit not proven
B2	Despite disease-modifying therapy	TPC ^b	Added benefit not proven
a: Presentation of the respective ACT specified by the G-BA. In cases where the company, because of the G-BA's specification of the ACT, could choose a comparator therapy from several options, the respective choice of the company is printed in bold. b: Suitable comparator is natalizumab. The drug natalizumab is not approved for the present therapeutic indication (children and adolescents ≥ 10 and < 18 years). There is a discrepancy between the drugs approved for the therapeutic indication and those used in health care or recommended in the guidelines. c: Defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more gadolinium-enhancing lesions on brain MRI or a significant increase in T2 lesion load as compared to a recently conducted MRI. ACT: appropriate comparator therapy; G-BA: Federal Joint Committee; IFNβ: interferon beta; MRI: magnetic resonance imaging; RRMS: relapsing remitting multiple sclerosis; TPC: treatment of physician's choice			

Hivatkozások

- ¹ Children's Hospital of Philadelphia: <https://www.chop.edu/conditions-diseases/pediatric-multiple-sclerosis> (2023.05.16.)
- ² 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet a finanszírozási eljárásrendekről (Finanszírozási protokoll) [Hatályos: 2022.01.01 –] <https://njt.hu/jogszabaly/2010-31-20-0B> (2023.05.12.)
- ³ Publikus gyógyszer törzs: http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszseg_ugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA (2023.05.01-i állapot alapján)
- ⁴ Kontingens engedélyt kapott készítmények listája: https://ogyei.gov.hu/egyb_nyilvantartasok_listak/ (2023.05.11.)
- ⁵ Chambers and Partners. Chambers Global Practise Guides. Patent Litigation 2023. https://mll-legal.com/wp-content/uploads/2023/03/020_SWITZERLAND-TD.pdf (2023.05.17.)
- ⁶ Európai Gyógyszerügynökség: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_hu.pdf (2023.05.12.)
- ⁷ Biernacki T et al. 2022: The safety and efficacy of fingolimod: Real-world data from a long-term, non-interventional study on the treatment of RRMS patients spanning up to 5 years in Hungary. PLoS One 2022 Apr 22;17(4):e0267346.
- ⁸ Gyógyszerbiztonsági jelentés: <https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/dhcp/2019.%2008.%2028.%20Gilenya%20DHCP%20A4%20210x297%20final.pdf> (2023.05.12.)
- ⁹ Gyógyszerbiztonsági jelentés: <https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/dhcp/2020.%2010.%2026.%20DHCP%20-%20Kiseroiról%20v2%20A4%20210x297.pdf> (2023.05.12.)
- ¹⁰ X. Montalban, R. Gold, A. J. Thompson et al. (2018)ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Volume 25 Issue 3. European Journal of Neurology pages: 605-605
- ¹¹ Alexander Rae-Grant, Gregory S. Day, Ruth Ann Marrie et al. (2018) Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005347>
- ¹² Corey C. Ford, Sarah A. Morrow (2019): CMSC Practical Guidelines for the Selection of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis
- ¹³ EüM szakmai irányelv - a Sclerosis multiplex kezeléséről. Érvényes: 2010.05.25. – 2013.12.31.
- ¹⁴ MNB: Árfolyamok. <https://www.mnb.hu/arfolyam-tablázat?deviza=rbCurrencyActual&devizaSelected=EUR&datefrom=2014.02.01.&datetill=2023.05.16.&order=1> [2023.05.16.]
- ¹⁵ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Fingolimod in RRMS: indication of added benefit in certain patients. 2015.07.01. https://www.iqwig.de/en/presse/press-releases/press-releases-detailpage_10608.html
- ¹⁶ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Fingolimod (multiple sclerosis in children and adolescents) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book VI 2019.03.27 https://www.iqwig.de/download/a18-87_fingolimod_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- ¹⁷ HAS: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266944/fr/gilenya-fingolimod [2023-06-15]
- ¹⁸ Haute Autorité de Santé (HAS). GILENYA (fingolimod), immunosuppressor. 2019. február https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/gilenya_summary_ct17345_ct17542.pdf
- ¹⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254>
- ²⁰ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Second-Line Therapy for Patients with RelapsingRemitting Multiple Sclerosis: A Review of Guidelines 2019. szeptember <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1190%20RRMS%20Second-line%20therapy%20Final.pdf>