

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Tremfya 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 1x** készítmény új indikációjának társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék tételes támogatását kéri meglévő indikációs ponton a következők szerint:

- közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek esetén / speciális támogatási technika megjelölésével, tételes elszámolás alá;
- 9/1993. NM rendelet, 1/A. számú melléklet, 4. pont:

*Aktív, súlyos **arthritis psoriaticában** szenvedő beteg részére, amennyiben axiális érintettség esetén a BASDAI aktivitási index (0-100) átlaga több, mint 40, és kettő vagy több különböző nem szteroid gyulladásgátló maximális vagy tolerálható dózisban történő alkalmazása ellenére a betegség aktivitása igazoltan nem csökken, vagy perifériás érintettség esetén (aktivitási index 5,1 DAS28 érték felett) legalább 3 hónapig tartó DMARD terápia hatására (metotrexát, szulfaszalazin, ciklosporin, leflunomid) a betegség aktivitása igazoltan nem csökken vagy súlyos bőrérzettség esetén (PASI nagyobb, mint 15) reumatológus és bőrgyógyász szakorvos dokumentált közös döntését követően három hónapig, ezt követően kizárólag megfelelő válaszkészség (BASDAI index minimum relatív 50%-os csökkenése, vagy DAS28 aktivitási index csökkenése 3 hónap kezelést követően minimum 0,6 és 6 hónap kezelést követően minimum 1,2; vagy a PASI index minimum relatív 50%-os csökkenése) esetén a remisszió fennállásáig (készítményváltás lehetséges mellékhatás esetén) - a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási protokoll alapján. Folyamatos, egy éven túli kezelés alatt álló betegek esetén a betegség súlyosságát legkésőbb 12 havonta újra szükséges értékelni, tartós (legalább 6 hónapja tartó) stabil remisszió esetén a dózis csökkentése lehetséges, a kezelés felfüggeszthető.*

A készítmény hatóanyaga, az L04AC16 ATC-kódú **guszelkumab**, mely jelenleg tételes elszámolású hatóanyagként támogatott plakkos psoriasis indikációban a 9/1993. NM rendelet, 1/A. számú melléklet, 5. pont szerint.

A **Tremfya 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 1x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Plakkos psoriasis

A Tremfya a közepesen súlyos, súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges.

Arthritis psoriatica

A Tremfya monoterápiában vagy metotrexáttal (MTX) kombinálva az aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknél a korábbi, a betegség lefolyását módosító reumaellenes szerekkel (DMARD) végzett kezelésre adott válaszreakció inadekvát volt, vagy akik arra intoleránsak voltak (lásd 5.1 pont)."

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

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Aktív, súlyos arthritis psoriatica (tételes 4. pont), korábban TNF-alfa kezelésben részesült betegek (PsA finanszírozási eljárásrend)* * a Kérelmező leírása alapján költséghatékonysági elemzés a bio-experienced betegcsoportra vonatkozik elsődlegesen (szcenárió-elemzésben a teljes betegkörre vonatkozó eredményeket is bemutatta)	guszelkumab	szekukinumab, ixekizumab	PASI90 és ACR20, HAQ-DI végpontok** **a Kérelmező által bemutatott NMA kiemelt végpontjai

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az arthritis psoriatica (PsA) kezelésében a nem gyógyszeres és gyógyszeres terápiák játszanak szerepet.

Az ún. betegségmódosító szerek (DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs) három csoportját lehet elkülöníteni hatásmechanizmus alapján:

- csDMARDs (conventional synthetic, cs): konvencionális szintetikus szerek, mint a metotrexát (MTX), szulfaszalazin, leflunomid,
- bDMARDs (biological, b): biológiai szerek (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, szekukinumab, usztekinumab, ixekizumab, brodalumab, abatacept, guszelkumab) és
- tsDMARDs (targeted synthetic (ts) DMARDs): célzott szintetikus szerek, mint a foszfodiészteráz gátlók (PDE-4) vagy a JAK-gátló tofacitinib.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a 9/1993. NM rendelet, 1/A. számú melléklet, 4. pont alapján az alábbi terápiák támogatottak: etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, szekukinumab, ixekizumab.

A 31/2010. EüM rendelet 14. mellékletben szereplő, PsA finanszírozási eljárásrendje alapján a nem TNF-alfa gátló biológiai terápiák (szekukinumab, ixekizumab) másodvonalas biológiai terápiás kezelésként alkalmazhatók.

Az intézményi tájékoztató alapján új beteg vonatkozásában első vonalban választandó szerek az infliximab (Zessly), vagy az adalimumab (Hyrimoz). Másodvonalban – az első vonalban felsoroltakon túl – választható a szekukinumab (Cosentyx), etanercept (Erelzi), golimumab (Simponi), ixekizumab (Taltz).

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a „bio-experienced” betegkör esetében a szekukinumab, ixekizumab és golimumab kezelések komparátor terápiák.

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

Az OGYÉI Téf kiegészítésként megjegyzi, hogy az OGYÉI/20971-4/2021 adatkérés eredményei alapján a második TNF-alfa-gátló kezelésre történő váltás elhanyagolható mértékű az IL-gátló kezelésre váltó betegek arányához képest.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti.

A guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát két randomizált, kettős vak, placebokontrollos, fázis 3 vizsgálat (DISCOVER 1 és DISCOVER 2) értékelte a szokásos szintetikus (cs)DMARD-, az apremilaszt vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelés ellenére is aktív arthritis psoriaticában szenvedő, felnőtt betegeknél.

Az elsődleges végpontként azoknak a betegeknek a százalékarányát vizsgálták, akik a 24. héten elérték az American College of Rheumatology (ACR) 20-válaszreakciót. A guszelkumab szignifikánsan előnyösebbnek mutatkozott mindkét vizsgálatban a placebohoz viszonyítva.

Fő másodlagos végpontként az ACR50 és ACR70 válaszok, a PASI75, PASI90 és PASI100 válaszok aránya az enyhe-középsúlyos esetekben, a DAS28-CRP pontszám változása a kiindulási állapothoz képest, a legalább 3%-ban érintett bőrfelületű betegek esetén a bőrtünetek változása (a vizsgálatvezetők által értékelve [IGA]), a HAQ-DI változása, az enthesitis / dactylitis megszűnése, a minimális betegségaktivitást (MDA) mutató betegek aránya, az SF-36 PCS és MCS pontszámok kiindulási értékhez viszonyított változása értékeket a 24. vizsgálták, valamint az ACR20 és ACR50 értékeket a 16. héten is. Az eredmények alapján számszerűleg előnyösebb volt a guszelkumab, mint a placebo, ugyanakkor nem minden esetben volt statisztikailag szignifikáns a különbség.

A DISCOVER-1 vizsgálat 52 hetes eredményei alapján az ACR20/ACR50/ACR70 kritériumokat elérő betegek aránya megtartott volt, hasonlóan a bőr tüneteit, ill. a minimális / alacsony betegség aktivitást jellemző végpontok esetében a guszelkumabot kapó betegek körében. A fizikai funkciók és az egészséggel összefüggő életminőség tekintetében javulás

volt megfigyelhető. A válaszok mind a TNF-alfa naív, mind a korábban már TNF-alfa kezelést kapó betegek körében megtartottak voltak.

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező által is ismertetett hálózati metaanalízis (Mease et al., 2021) eredményei szerint, a guszelkumab vs. ixekizumab ill. a guszelkumab vs. szekukinumab között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a következő végpontok esetében: ACR20 / ACR50 / ACR70; vdH-S; PASI100. A guszelkumab adagolástól függően előnyösebbnek tűnt a PASI75 végponton, mint az ixekizumab ill. szekukinumab meghatározott adagolási rend mellett. A guszelkumab adagolástól függően előnyösebbnek tűnt a PASI90 végponton, mint a szekukinumab meghatározott adagolási rend mellett. A guszelkumab adagolástól függően előnyösebbnek tűnt a mellékhatások tekintetében, mint az ixekizumab meghatározott adagolási rend mellett.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A GRAPPA irányelv 2021-ben poszterként megjelent frissítése tartalmazza az IL-23 gátlók (mint pl. guszelkumab) alkalmazására vonatkozó javaslatot, különösen perifériás arthritis, enthesitis, dactylitis, bőrt vagy körmöt érintő tünetek esetén.

Az EULAR 2019 irányelv megjelenésekor még nem álltak rendelkezésre eredmények a guszelkumab hatásosságáról PsA indikációban, így az irányelv nem tartalmaz iránymutatást a guszelkumab alkalmazásáról.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy *költség-hasznossági típusú*, teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a guszelkumab kezelés a jelenleg támogatott, célzott terápiákkal kerül összevetésre (adalimumab, abatacept, apremilast, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, szekukinumab, tofacitinib, usztekinumab). Az elemzés *elsődleges komparátora az ixekizumab és a szekukinumab*. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 28 napos (1 havi) ciklusokban 40 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a klinikai vizsgálatok hálózati metaanalízise alapján készítették el PsA-val diagnosztizált, korábban biológiai terápiával kezelt, felnőtt betegek esetében.

A terápiás költségek bruttó fogyasztói áron és bruttó nagykereskedelmi áron (tételes) kerülnek bemutatásra, Ft-ban számszerűsítve, az alkalmazási előírás szerinti adagolás alapján számítva. A választott elemzéstípus megfelelőnek tekinthető.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A betegkohorsz kiinduló demográfiai jellemzői a DISCOVER 1 és DISCOVER 2 klinikai vizsgálatok betegpopulációs adatain alapulnak. Az elemzésben vizsgált készítmények

hatásossági és biztonságossági adatainak bemeneti forrása a klinikai vizsgálatokat indirekt összehasonlító hálózati metaanalízisből (NMA) extrapolált eredmények. A hasznossági adatok forrása a DISCOVER 2 vizsgálat EQ-5D adatai. A mellékhatások miatti hasznosságsökkenésre vonatkozó információk bemutatására szakirodalmi publikációkat használtak fel. Az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségeinek forrása a 2021. júliusi PUPHA.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a guszelkumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (dQALY: 0,601 és 0,834 QALY között betegkörtől és komparátortól függően) és magasabb várható költségeket számszerűsít az elsődleges komparátorokkal, azaz az ixekizumabbal és szekukinumabbal szemben. A bemutatott inkrementális költséghatékonysági hányadosok az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték alatt vannak. Így a guszelkumab *költséghatékony terápiának* tekinthető, az alapesetben bemutatott 40 éves időtávon, a korábban biológiai terápiával kezelt betegek esetében és a minden beteg alcsoportban is. A többlet-egészségnyereség forrása döntően a terápiás válasz állapotában eltöltött idő; a várható többletköltségek forrása pedig döntően a magasabb terápiás költség.

Amennyiben a közbeszerzési eljárással előállt új árszinteket is figyelembe vesszük, az etanercept és az infliximab terápiákkal szemben megváltozik a költséghatékonysági konklúzió, a minden beteg alcsoportban.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A várható betegszámokat epidemiológiai megközelítés helyett, a 2020-as *NEAK forgalmi adatok* alapján határozták meg. A Kérelmező becslése alapján, a befogadást követő első évben 189 beteg, a második évben 204 beteg, míg a harmadik évben 220 beteg kezelése valósulhat meg. Valamint azt a feltételezték, hogy a Tremfya befogadása esetén 90%-ban a Cosentyx (szekukinumab), 10%-ban pedig a Taltz (ixekizumab) készítményektől fog elvenni piacot. Így a teljes kezelt betegszám a guszelkumab terápia esetében, az 1., 2., és 3. év végére 67, 44, 44 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetéshatás elemzésben *bruttó nagykereskedelmi árral* számoltak, a tételes finanszírozás miatt. A Kérelmező a költségek meghatározásához hazai, finanszírozói adatforrásokból származó listaárakat, valamint az alkalmazási előírás szerinti dózizásokat vette alapul. A terápiás időtartamokat szintén NEAK adatok, továbbá szakorvosi konzultáció alapján kalkulálták. Kiszámították a különböző hatáserőségekkel súlyozott, éves terápiás költségeket is.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, guszelkumab terápia összegzett *bruttó* költségvetési hatása közelítőleg XXX, XXX, és XXX Ft, a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben. A komparátor terápiák költségeit is figyelembe vevő *nettó* költségvetési hatás mintegy XXX, XXX, XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Betegpopuláció

A DISCOVER-1 és DISCOVER-2 vizsgálatokba a betegség súlyosságát jellemző mutatók átlagos és medián értékek tekintetében (BASDAI, DAS28, PASI) némileg kevésbé súlyos állapotú betegeket vontak be, mint a hazai finanszírozási eljárásrend alapján biológiai terápiával kezelhető betegek. Így a hazai, biológiai terápiával kezelhető betegeket illetően nem áll rendelkezésre pontos adat a guszelkumab hatásosságának mértékére vonatkozóan.

Relatív hatásosság

Nem kerültek bemutatásra a kérelmezett indikációnak – a korábbi TNF-alfa gátló kezelés, valamint a betegség súlyossága tekintetében – megfelelő betegcsoportra vonatkozó, szekukinumab ill. ixekizumab komparátorokhoz viszonyított relatív hatásosságot és biztonságosságot jellemző eredmények.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A biológiai készítmények hatásosságának indirekt összehasonlítása hálózati metaanalízis (NMA) alapján készült. Az egyes vizsgálatok eltérő felépítése, betegpopulációja, végpontjai és az adatok hiányossága miatt nem állnak rendelkezésre hatásossági és biztonságossági eredmények a modellben meghatározott összes alcsoportra vonatkozóan.

A terápiák közvetett összehasonlításával összefüggésben növeli a bizonytalanságot a vizsgálatok megfigyelési, illetve kezelési időtávjában megfigyelhető különbségek és a különböző placebo kontrollált válaszok. A különböző időpontokban mért eredményeket egyesítették.

További limitáció, hogy a számszerűsített egészségnyereség egy része olyan végpontok eredményeiből származik, ahol nem igazolódott statisztikailag szignifikáns különbség a guszelkumab javára.

A kérelmezett indikációnak megfelelő és a klinikai vizsgálatban, így az egészség-gazdaságtani elemzésben vizsgált betegpopuláció nem feleltethető meg teljes mértékben egymásnak, ennek következtében jelen elemzésben a guszelkumab költséghatékonysági eredményei bizonytalansággal terheltek.

Tendereljárás: bizonyos komparátor eljárások (infliximab, etanercept, golimumab) publikus árszintjei jelentősen eltérnek attól, amit a sikeresen lefolytatott közbeszerzési eljárások

eredményeképp a finanszírozó ténylegesen ellentételez. Az azonosított limitáció az elemzés keretein belül jól számszerűsíthető, jelentős hatású.

Hosszú távú hatásosság modellezése: a placebokontrollos szakasz mindkét DISCOVER vizsgálatnál 24 hét volt. A DISCOVER vizsgálatok összevont adatai alapján a guszelkumab kezelés hosszútávú, 52 hetes hatását értékelték. A COSMOS vizsgálat elsődleges végpontja a 24. héten értékelt ARC20 válasz volt. Az NMA és a klinikai vizsgálatok eredményeit 40 éves időtávra extrapolálták.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE és SMC szervezetek klinikai és finanszírozásra vonatkozó feltételek teljesülése esetén javasolja a guszelkumab támogatásba fogadását.

A HAS és IQWiG értékelése alapján a guszelkumab alkalmazása nem jár többletelőnnyel a vizsgált komparátorokhoz képest, melyek között az ixekizumab és a szekukinumab is szerepelt.

Az NCPE nem javasolja a guszelkumab támogatását a kérelmezett áron.

A CADTH, ICER-Review nem értékelte a guszelkumabot a vizsgált indikációban.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia többletelőnye nem bizonyított a szekukinumab és ixekizumab komparátorokkal szemben a kérelmezett, korábban már TNF-alfa gátló kezelésben részesült betegek körében.

A kérelmezett készítmény – bár hatásmechanizmus tekintetében egyedülálló - nem tekinthető hiánypótlónak: a guszelkumab hatásossága és biztonságossága a rendelkezésre álló evidenciák alapján a teljes betegpopulációban más, támogatott IL gátló szerekhez viszonyítva nem különbözik statisztikailag szignifikánsan az ízületi érintettséget vizsgáló végpontok tekintetében, míg a bőr tüneteket jellemző végpontok és mellékhatások előfordulása esetében statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozik a guszelkumab javára, ugyanakkor ezen különbség klinikailag jelentősége kérdéses.

A benyújtott elemzés alapján, a releváns alcsoportokban, listaáron számítva, a guszelkumab terápia költséghatékony a vizsgált komparátorokkal szemben.

A benyújtott költségvetési-hatás elemzés alapján, a Tremfya társadalombiztosítási támogatásba vétele PsA indikációban mérsékelt támogatáskiáramlással járna.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt: a hatásosságra és eredményességre vonatkozó bizonyítékok nagyfokú bizonytalanságot hordoznak.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában), különös tekintettel a korábban már biológiai terápiában



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

részesült betegek esetében. Továbbá javasolható a relatív hatásosságra vonatkozó bizonytalanságok kezelésére kockázatmentesítési technikák alkalmazása.

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt lehet a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatok, pl. közvetlen összehasonlító vizsgálatok, különböző beteg alcsoportokra vonatkozó relatív hatásosságot jellemző eredmények megjelenésekor.