

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A Kérelmező a **Bronchitol 40 mg inhalációs por, kemény kapszula/280 x** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton:

EU100 9/b.: Cisztás fibrózis (mucoviscidosis) dokumentált közepsúlyos és súlyos tüdőmanifesztáció esetei.

A készítmény hatóanyaga, az R05CB16 ATC-kódú mannit, amely jelenleg nem támogatott.

A **Bronchitol 40 mg inhalációs por, kemény kapszula/280 x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Bronchitol a cysticus fibrosis (CF) kezelésére a 18 éves és annál idősebb felnőttek számára javallott, a legjobb standard kezeléshez adott kiegészítő terápiaként.”

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

A cisztás fibrózis légzőszervi tüneteinek és progressziójának mérséklésére alkalmazott komplex (fizioterápia, légúti tünetek, légúti fertőzések megelőzése és kezelése) standard kezelésből, és újabban – az arra alkalmas betegeknél - CFTR modulátorok alkalmazásából áll.

A standard kezelés kiegészítéseként alkalmazható a mannit száraz por, amely hiperozmotikus hatása révén fokozza a légúti felületek víztartalmát, és köhögéssel könnyebben kiüríthetővé válik a légúti szekréta. A mannit inhalációs port az EMA 2012-ben árva gyógyszerként engedélyezte felnőtt cisztás fibrózisban szenvedő betegek kezelésére.

3. Komparátorválasztás

A mannit inhalációs por komparátora az European Cystic Fibrosis Society ajánlás alapján a hipertóniás sóoldat, amely Magyarországon a betegek többségénél alkalmazott kezelési mód. A Kérelmező a best supportive care-t választotta komparátornak.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A hatásosságot és biztonságosságot három, kettős-vak, randomizált, kontrollált fázis 3 klinikai vizsgálatban elemezték. A DCM-CF-301 és DCM-CF-302 vizsgálat protokolljai hasonlóak voltak, egy bevételi kritériumtól eltekintve: A CF-301-es vizsgálatban a bevont betegek FEV1 értéke 30-90%, a CF-302-ben 40-90% volt. A CF-303 vizsgálatban a FEV1

40-90% volt. A CF-301- és CF-302-es vizsgálatban felnőtt és gyermek pácienseket is bevontak (de a Kérelmező a felnőtt betegek adatait közlő publikációt mutatta be a kérelemben), a CF-303-ba csak felnőtteket. A CF-301 és CF-302-es vizsgálatban összesen 341, a CF-303-ban 423 felnőtt beteg vett részt, a vizsgálatok 26 hétig tartottak; a befejezés után nyílt formában folytathatták a vizsgálatot, további 26, ill. 52 hétig.

Az aktív karon napi 2x400 mg (10 kapszula) mannitot, a kontroll karon a szubterápiás dózisú, napi 2x 50 mg mannitot adtak inhalációs por formájában.

Az elsődleges végpont a FEV1 abszolút értékének 26. hétre elért változása volt. A CF-301-es és CF-302-es vizsgálatok együttes értékelése azt mutatta, hogy a mannit karon a FEV1 a kiinduló állapothoz képest abszolút értékben + 99,5 ml-rel (95% CI: 49,1–149,9; $p=0,001$) nagyobb mértékben javult, mint a kontroll karon. Ez + 4,72%-os relatív javulást (95% CI: 1,86–7,59; $p=0,001$) jelentett a kontrollcsoporthoz képest.

A CF-303 vizsgálatban a FEV1 abszolút értékben kifejezett változása a 26. héten 54 ml-rel volt magasabb a mannit csoportban (95% CI: 8-100, $p=0,02$), ami 2,24%-os relatív javulásnak felel meg (95% CI: 0,28-4,21, $p=0,025$).

4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

Az evidenciák nagy betegszámú, jól tervezett vizsgálatokból származnak. A vonatkozó Cochrane-review a légzésfunkció javulására vonatkozó evidenciákat közepes minőségűnek, az életminőségre vonatkozóakat alacsony-nagyon alacsony minőségűnek értékelte.

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

A CF-301 és CF-302 vizsgálatban felnőttek és gyermekek is részt vettek, a felnőttek adatai másodlagos elemzésből származnak; további limitáció a vizsgálatokban a betegek nagy lemorzsolódási aránya; így az eredménynek robusztussága kérdéses.

A kért indikáció közepes és súlyos tüdőmanifesztációt mutató betegekre vonatkozik, az elemzés alapjául szolgáló klinikai vizsgálatokban enyhe, közepes és súlyos tüneteket mutató betegek is részt vettek, eredményeiket együttesen értékelték.

Nem ismert, hogy a mannit hatása hosszú távon fennmarad-e? A kiterjesztett, nyílt vizsgálatok eredményeinek elemzését nem mutatta be a Kérelmező.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező költség-hasznossági elemzést készített a mannit költséghatékonyságának vizsgálatára BSC-vel szemben. A Kérelmező egy betegszintű szimulációs modellben készítette el az összehasonlítást (100 000 iterációval). A modell élethosszig követi a betegeket, finanszírozói nézőpontból készült.

5.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A modell input adatai a CF 301-302-303 klinikai vizsgálatok alapján kerültek beépítésre. A hasznossági értékek a CF 302 klinikai vizsgálatban kerültek mérésre, majd a modellben ezek kerültek felhasználásra.

A költségek számítása során a Kérelmező a NEAK publikus gyógyszer-, járó- és fekvőbeteg-finanszírozási törzseit használta fel. A Bronchitol termelői ára XXX Ft, így a bruttó fogyasztói ára XXX Ft. Gyógyszerszámként a Kérelmező továbbá számol a Pulmozyme költségével, mely bruttó fogyasztói áron XXX Ft. A CF betegek 6 hónapos kezelési költségének meghatározása Colombo et al, 2013 publikációjának felhasználásával történt, amely a CF betegek kezelési költségét mutatja be egy észak-olaszországi kezelőcentrum példáján, melyben összesen 4 csoportot különít el a betegség súlyossága szerint, amelyre meghatározza az éves átlagos terápiás költséget. A teljes populációra vonatkozó átlagos féléves kezelési költség XXX Ft, a súlyos stádiumú (Group 2 – severe) alcsoport esetében pedig XXX Ft.

5.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező elemzése alapján a Bronchitol XXX Ft inkrementális költség mellett 0,446 inkrementális QALY nyereséget generál, így az ICER értéke XXX Ft/QALY, mely a GDP háromszorozásból képzett küszöbérték alatt van.

5.4.Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A Kérelmező az érzékenységvizsgálat során figyelembe vette a modellben felmerülő limitációkat (időtáv, hasznosságok, Bronchitol és Pulmozyme hatásosságával kapcsolatos kérdések) és elemezte azok hatását.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1.Becsült betegszám

A Kérelmező számításai szerint a Bronchitol kezelésre alkalmas betegek száma évente várhatóan 43-44 beteg, melyből az első 3 évben 37, 39 és 44 beteg kezelésével számol.

A betegszám ennél nagyobb lehet, a dornáz-alfa kezelték (közepesen súlyos és súlyos tüdőmanifesztációjú betegek) száma 170 körül van a NEAK adatszolgáltatása alapján és az összes dornáz-alfa kezelésben részesülő (enyhe-közepesen súlyos-súlyos) beteg száma 300 körül van az ECFS Patient Registry alapján.

6.2.Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Bronchitol ajánlott adagja naponta kétszer 400 mg, amely alapján egy doboz (11.200 mg) 14 napos terápiának felel meg, azaz egy beteg éves terápiájának szükséglete 26 doboz, ami XXX Ft/beteg támogatáskiáramlást jelent évente.

A Pulmozyme készítmény ajánlott napi dózisa 2,5 mg dornáz-alfa naponta egyszer inhalálva. Egy ampulla tartalmát (2,5 ml oldat) kell belélegezni hígítás nélkül, a javasolt porlasztók valamelyikének segítségével. Mindezek alapján egy doboz (75 mg) 30 napos terápiának felel

meg, azaz egy beteg éves terápiájának szükséglete 12 doboz, ami XXX Ft/beteg támogatáskiáramlást jelent évente.

6.3.Költségvetési hatás

A Bronchitol nettó költségvetési hatása a Kérelmezői számítások alapján várhatóan XXX-XXX-XXX Ft. Amennyiben a betegszámok magasabbak, úgy a költségkiáramlás jelentősen megnőhet.

A Kérelmező a következőket jegyzi meg:

„A finanszírozói terhek enyhítése érdekében itt szükséges megjegyezni, hogy a NEAK-kal történt előzetes egyeztetések alapján az alábbi, **termelői áron számított** határtértékek felett a többletráfordítást a gyártó finanszírozza:

- 2020.04.01-2020.12.31: XXX forint
- 2021.01.01-2021.12.31: XXX forint.”

7. Nemzetközi kitekintés

HTA iroda	Dátum	Dokumentum neve	Vélemény	Forrás
NICE	2020.09.18.	Mannitol dry powder for inhalation for treating cystic fibrosis	Mannitol dry powder for inhalation is recommended as an option for treating cystic fibrosis in adults: - who cannot use rhDNase because of ineligibility, intolerance or inadequate response to rhDNase and - whose lung function is rapidly declining (forced expiratory volume in 1 second [FEV1] decline greater than 2% annually) and - for whom other osmotic agents are not considered appropriate	https://www.nice.org.uk/guidance/ta266/resources/mannitol-dry-powder-for-inhalation-for-treating-cystic-fibrosis-pdf-82600555351237
SMC	2020.09.18.	Resubmission mannitol 40mg inhalation powder hard capsule (Bronchitol®)	Bronchitol is accepted for restricted use within NHS Scotland. As an add-on to best standard of care in adult patients with CF who are not currently using domase alfa due to lack of response, intolerance or ineligibility and have rapidly declining lung function and in whom other osmotic agents are considered unsuitable.	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1967/mannitol_bronchitol_resubmission_final_november_2013_for_website.pdf
CADTH	-	-	-	-
HAS	-	-	-	-
IQWiG	-	-	-	-
LBI-HTA	-	-	-	-



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;
teiadmin@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

NCPE	-	-	-	-
------	---	---	---	---

8. Konklúzió

A mannit inhalációs por hatásos kezelés a légutak tisztítására, a klinikai vizsgálatokban javította a tüdőfunkciót, nem szignifikáns mértékben csökkentette a pulmonális exacerbációk gyakoriságát, és nem volt hatással az életminőségre. A Kérelmezői elemzés alapján a terápia költséghatékony BSC-vel szemben, azonban a modell ellenőrzésére nincs lehetőség. A Kérelmező a hipertóniás sóoldattal szembeni költséghatékoynságot nem elemezte.