

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az Alkindi 0,5 mg granulátum nyitható kapszulákban 50x készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **emelt** és **kiemelt** támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton:

- **EÜ90 18.: Hypadrenia.**
- **EÜ100 14.: Velezületett mellékvese hypoplasia 18 éves korig.**

A készítmény hatóanyaga, a **H02AB09** ATC-kódú **hidrokortizon**, mely jelenleg támogatott a kérelmezett **EÜ90 18.** és **EÜ100 14.** indikációs pontokon.

Az Alkindi 0,5 mg granulátum nyitható kapszulákban 50x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Mellékvese-elégtelenség hormonpótló kezelésére csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél (születéstől <18 éves korig).”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Mellékvese-elégtelenségben szenvedő csecsemők, gyermekek és serdülők (születéstől <18 éves korig)	Alkindi 0,5 mg és 1 mg granulátum nyitható kapszulákban	Cortef 10 mg tabletta	Bioekvivalencia

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A gyermekkori mellékvesekéreg-elégtelenség glukokortikoid hormonpótló kezelésének alapja a testfelszín alapján számított, azonnali felszabadulású hidrokortizon terápia, általában napi három adagra elosztva, az egyéni szükségletnek megfelelően korrigálva. A hosszú hatású, potens glukokortikoidok (pl. prednizolon, dexametazon) krónikus alkalmazása nem javasolt a végső testmagasság elérése előtt.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett **EÜ90 18.** és **EÜ100 14.** indikációs pontokon jelenleg a hidrokortizon hatóanyagú Cortef 10 mg tabletta [illetve a fludrokortizon (mineralokortikoid) hatóanyagú

Astonin 0,1 mg tabletta] támogatott. Kifejezetten gyermekek kezelésére alkalmas hidrokortizon hatóanyag-tartalmú készítmény jelenleg támogatottan nem elérhető.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a Cortef 10 mg tabletta a komparátor terápia.

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

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

Dexamethasonnal szupprimált, egészséges férfiakon végzett farmakokinetikai vizsgálatok (*Infacort 001 és 002*) során az Alkindi (neve a fejlesztési program során: Infacort) 2x5 és 4x5 mg bioekvivalenciája igazolódott az aktuális standard 10 és 20 mg azonnali felszabadulású hidrokortizont tartalmazó hagyományos tablettákkal szemben (referencia készítmény: Hydrocortisone Auden Mckenzie).

A fázis III-as, egykarú, egy centrumos, nyílt elrendezésű pivotális vizsgálat (*Infacort 003*) során n=24 mellékvesekéreg elégtelenségben (23 congenitalis adrenalis hyperplasiában - CAH és egy hypopituitarismusban) szenvedő gyermek (0-6 éves korig, életkor szerint 3 kohorszra bontva) részesült egyszeri adag, a mindennapi hidrokortizon dózisukkal megegyező, azonnali felszabadulású hidrokortizon granulátummal való kezelésben, íz-maszkolással. Az elsődleges végpontot (maximális szérumszint kortizol koncentráció 240 perccel a bevétel után) a vizsgálat minden résztvevője elérte, az Infacort adása után minden gyermek kortizolszintje a kiindulási érték fölé emelkedett ($p < 0,0001$). A C_{max} hasonló az egészséges gyermekek fiziológiás kortizolszintjéhez. Adagolási sikertelenség nem jelentkezett. 7 gyermek esetében töltötték ki az ízletességről szóló kérdőívet, a megkérdezettek 80%-a jó vagy semleges ízűnek véleményezte a készítményt. Összességében a résztvevők jól tolerálták a készítményt, biztonságossági aggály nem merült fel.

A vizsgálat 2 éves követéses kiterjesztésében (*Infacort 004*) a 003-as vizsgálat 18 résztvevője szerepelt, akik gyógyszerértári hidrokortizon kapszulákról napi háromszori Infacort granulátumra váltottak a korábbi hidrokortizon dózisukkal megegyezően. Monitorozásra került a nyál vagy szérumszint 17-OHP szintje, a hidrokortizon dózis, a magasság, a testsúly, a pubertás státusza, a nemkívánatos események és a mellékvese krízis előfordulása. A kezelés medián időtartama 795 nap volt. A kezelési napok 98,9%-ában megfelelő gyógyszeradagolást adminisztráltak. A medián napi hidrokortizon dózis (mg/m^2) a vizsgálat megkezdésekor 11,9 volt a 2-8 éves, 9,9 az 1 hó – 2 éves, 12,0 a <28 napos korcsoportokban, ami a vizsgálat végére 10,2-re, 9,8-ra, illetve 8,6-ra módosult. A növekedés gyorsulására vagy csökkenésére utaló tendencia nem mutatkozott, adrenális krízis sem jelentkezett. A kezelés során 193 nemkívánatos esemény merült fel, főként általános gyermekkori megbetegedések.

4.2. Relatív hatásosság

Az Alkindi 0,5 mg granulátum és a hagyományos, hidrokortizon hatóanyagot tartalmazó tabletta hatásosságát és biztonságosságát közvetlenül összehasonlító vizsgálat, vagy indirekt összevetés nem készült. A készítmény egykarú klinikai vizsgálata a terápia hozzáadott értékének megállapítására nem alkalmasak.

A relatív hatásosságot jellemző klinikai adatok hiányában az abszolút rizikó-csökkenés jellemzésére szolgáló minimális kezelni szükséges betegszám/kezelési idő nem határozható meg.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A modellben alkalmazott hatásossági, hasznossági, valamint költségadatok egy 14 európai klinikai szakértő bevonásával készült Delphi panel, valamint elérhető szakirodalmak és publikus adatbázisok alapján kerültek meghatározásra.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: A hidrokortizon gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg (EÜ90)	Támogatási összeg (EÜ100)	NTK (CAH)*	NTK (mellékvese-elégtelenség)*	Éves terápiás költség (CAH)*	Éves terápiás költség (mellékvese-elégtelenség)*
Alkindi 0,5 mg granulátum nyitható kapszulákban	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Alkindi 1 mg granulátum nyitható kapszulákban	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Alkindi 2 mg granulátum nyitható kapszulákban	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Cortef 10 mg tabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft**		XXX Ft**	

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

*A kérelmező által benyújtott testsúlykalkuláció alapján a 0-18 éves korúak átlag testfelszíne és az adagolás szempontjából az elméleti maximum

** A Kérelmező által a modellben meghatározott adagolás szerint

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az Alkindi a Cortef készítménnyel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 havi ciklusokban 76 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést az Infacort 003 és Infacort 004 vizsgálatokat alapul véve készítették el a 0-8 éves korosztályú, illetve a 14 európai klinikai szakértő bevonásával készült Delphi panel vizsgálatot alapul véve a születéstől 0-18 éves korú betegekre.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a 14 európai klinikai szakértő bevonásával készült Delphi panel, a hidrokortizon rövid távú hatását a hosszú távú hatásával összehasonlító vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az Alkindi terápia esetében többlet-egészségnyereséget 0,219 QALY és magasabb várható költségeket XXX Ft számszerűsít a Cortef komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 76 éves időtávon. Ennek megfelelően az Alkindi terápia alapesetben számított, az egyes életkorokhoz az adott életkorban mért értékek súlyozott átlagaként kapott ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

A többlet-egészségnyereség forrása az almodellek (krízis, magasság, túlsúly, diabétesz) állapotokban állapotaitban eltöltött időből és az Alkindi almodelleknél vizsgált hatásából, míg a többletköltségek forrása az Alkindi akvizíciós költségeiből származnak. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX %.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a hidrokortizon terápia esetében figyelembe véve a 0-8 és 0-6 korosztályok mentén képzett különféle alpopulációk szerinti, rendre mind a négy évben 31%-os várható piaci részesedést az 1., 2., 3., és 4. évet vizsgálva minden évben 124 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Alkindi 0,5 mg granulátum nyitható kapszulákban, 50x listaáron számított kiszámlázásonkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti akvizíciós költsége az első ciklusban XXX Ft, mely a 77. ciklusra, majd azt követően a modell alapján XXX Ft-ra csökken, és a további költségeket a standard terápiából, valamint a krízis és a diabétesz almodellekből származtatja.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a becsült költségvetési hatást a támogató döntést követő 1-4 évre számszerűsítette. A Kérelmező számítása szerint a 0-8 éves korosztályra vonatkozó kasszahatás-elemzésben bemutatott 4 évre publikus, támogatott áron összesen XXX Ft (lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található..** táblázat), míg a 0-6 éves korosztályra lebontva

XXX Ft támogatás-kiáramlás várható (**Hiba! A hivatkozási forrás nem található..** tábla). Az Alkindi piaci felfutását és a további gyógyszerkészítmények piaci megoszlásának átrendeződését is figyelembe véve a nettó támogatás-kiáramlás a támogató döntést követő 1-4. évben a 0-8 éves korosztály vizsgálatában összesen XXX Ft, míg a 0-6 éves korosztályban XXX forint, így a kérelem pozitív elbírálása jelentős támogatás-kiáramlással jár.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A legjelentősebb azonosított limitáció, hogy orvosszakmai evidenciákkal csak a pontatlan adagolásból eredő kockázatok megléte alátámasztott, az, hogy az Alkindi készítménnyel valóban pontosabb adagolás érhető el klinikai bizonyítékokkal nem kellő mértékben alátámasztott. Nem áll rendelkezésre az Alkindi és a hagyományos, hidrokortizon tabletták hatásosságát és biztonságosságát közvetlenül összehasonlító vizsgálat, vagy indirekt összevetés, így a terápia nyújtotta klinikai többletelőny megléte nem megállapítható.

A kérelem a 0 - <18 éves korosztályra vonatkozik (az alkalmazási előírással és a kérelmezett indikációs pontokkal összhangban), ugyanakkor a klinikai vizsgálatok betegköre a 0-8 évesekre terjed ki (*Infacort 003*: 0 - <6 év, *Infacort 004*: 0-8 év), illetve az alacsonyabb kiszerelésű készítmények iránti igény is főként az alacsonyabb életkorúak körében jelentkezik. Ugyanakkor az igény idősebb életkorban is felmerülhet, továbbá a CHMP a felnőtt farmakokinetikai adatok és a kezelésben szerzett tapasztalatok alapján úgy vélte, hogy a készítmény alkalmazása kiterjeszthető a 0 - <18 éves korcsoportra.

A klinikai vizsgálatok résztvevői esetében a mellékvesekéreg-elégtelenség (AI) háttérben congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH) állt (egy hypopituiter gyermek kivételével), egyéb etiológia esetében nem vizsgálták a készítmény alkalmazását. Ugyanakkor a gyermekkori primer AI leggyakoribb oka a CAH (72-85%), és az EMA a klinikai vizsgálat betegkörét reprezentatívnak véleményezte a target populációra nézve.

Az Alkindi klinikai vizsgálatai alacsony esetszámú, egykaros vizsgálatok, ugyanakkor a CAH ritka betegség, és magával a hidrokortizon hatóanyaggal sok évtizedes klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Megjegyzendő, hogy maga az Alkindi viszont nem ritka betegség kezelésre szolgáló gyógyszer (orphan drug).

Egy csecsemő esetében hypadreniás krízis jelentkezett a szolúbilis hidrokortizon tablettáról Alkindire történő átálláskor. Mivel minden ilyen esetben fennáll a korábbi (összeállított vagy tört) per os hidrokortizon készítmény pontatlan adagolásának rizikója, az átállás első hetében a szülő/gondviselő részéről fokozott obszerváció szükséges (a mellékvesekéreg-elégtelenség tüneteinek, pl. fáradtság, fejfájás, instabil hőmérséklet, hányás észlelése).

Az ízesített magisztrális készítményekről átálló gyermekek közül nem minden gyermek folytatta a klinikai vizsgálatot a kiterjesztett szakaszban, mely ezen betegkörben esetlegesen adherencia-problémákat jelezhet előre. Hazánkban a magisztrális kortizol készítménnyel kezelt gyermekek aránya nem ismert.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy tekintettel a relatív hatásosság megítélhetőségének hiányára, az elemzés típusának megfeleltetése nem megalapozott.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező annak ellenére, hogy az Alkindi nem tekinthető orphan készítménynek, abból kiindulva, hogy a mellékvese elégtelenség ritka betegség besorolású az erre vonatkozó küszöbértéket (egy főre jutó GDP 3x-osát) veszi alapul az ICER vizsgálatokhoz, a készítmény esetén releváns, egy főre jutó GDP 1,5x-e helyett. Az egészség-gazdaságtani elemzésben ez a limitáció egy számszerűsíthető, bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

A költségvetési hatás elemzés limitációja, hogy az adagolás szempontjából a Kérelmező az alkalmazási előírásban feltüntetett minimum dózist veszi figyelembe a maximum helyett a költségvetési hatás elemzésben.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésben XXX Ft/mg egységgel számol az Alkindi esetén, mely a 0,5 mg, 1 mg és a 2 mg hatáserősségű készítmények egységárának átlaga, ugyanakkor a 2 mg hatáserősségű készítményre nem érkezett kérelem a Főosztályhoz. A 2 mg-os hatáserősségű készítmény esetén legalacsonyabb az egységár, a kérelmezett készítmények árának átlagát beépítve a modellbe a költséghatékonyság tovább romlik. Az azonosított limitáció jól számszerűsíthető, ugyanakkor nincs jelentős hatással a költséghatékonysági konklúzióra. továbbá, hogy a Kérelmező 10 mg/m² adagolással kalkulált az elemzésben, míg betegcsoporttól függően ez akár napi 15 mg/m² is lehet, mely az inkrementális költségeket, ezáltal az ICER-t tovább növeli, a költséghatékonyságot pedig tovább rontja.

8. Nemzetközi kitekintés

Az SMC javasolja az Alkindi alkalmazását mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő gyermekeknél szűkítve azoknak a 6 évnél fiatalabb csecsemők és kisgyermekek körére (0 - <6 év), akik esetében az életkoruknak megfelelő dózisú hidrokortizont egyénileg kell előaállítani más készítmények módosításával (pl. összeállításával vagy törésével), vagy speciális oldatok készítésével, illetve off-label buccalis tabletta alkalmazásával. Az IQWiG állásfoglalása szerint nincs releváns tanulmány az Alkindi előnyeiről a komparátor azonnali felszabadulású hidrokortizon tablettához képest, a készítmény klinikai vizsgálatai nem elegendők a klinikai többletelőny megállapításához.

9. Konklúzió

Az Alkindi hatásosan és biztonságosan alkalmazható mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedő gyermekek hidrokortizon hormonpótlása céljából.

Az Alkindi nyújtotta klinikai többletelőny megléte a hagyományos, azonnali felszabadulású hidrokortizont tartalmazó tablettához képest nem megállapítható, melynek oka az

orvosszakmai evidenciák hiánya, közvetlen összehasonlító klinikai vizsgálatot vagy indirekt összevetést a beadvány nem mutatott be és a TéF célzott irodalomkeresése sem azonosított.

Magyarországon nem áll rendelkezésre gyermekek számára kifejlesztett hidrokortizon készítmény, amellyel optimális dozírozás lenne kivitelezhető a hormonpótló kezelés során.

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján az Alkindi jelentős többletköltségek mellett a többlet-egészségnyereséget biztosít a komparátornak választott Cortefhez képest. Az alapeseti elemzés eredményeképp kapott inkrementális költséghatékonysági hányados 76 éves időtávon, az elemzés feltételezései mentén releváns küszöbérték felett van.

Az elemzés eredményei alapján XXX %-os árcsökkenés mellett költséghatékony terápiának tekinthető az Alkindi terápia a Cortefhez képest, ugyanakkor a relatív hatásosság megítélhetőségének hiányában, a választott elemzéstípus megalapozottsága bizonytalan, melynek következtében a készítmény költséghatékonysága nem megítélhető