OGYÉI
Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Ferinject 50 mg vas/ml oldatos injekció vagy infúzió, 1x10ml** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött támogatását** kéri a következő új, létesítésre javasolt indikációs ponton a támogatási kérelem 2.13. pontja alapján:

„Vashiányos anaemia megelőzése vagy kezelés – gyulladásos bélbetegségben (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) szenvedő betegek részére."

Megjegyzendő, hogy a Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésben egy szűkebb populációra vonatkozó kérelmezett indikációt jelölt meg:

„Vashiányos anaemia kezelése (Hb szint 7-12 g/dL nők esetén, 7-13 g/dL férfiak esetén; valamint ferritin szint <100 µg/L) – gyulladásos bélbetegségben (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) szenvedő betegek részére, amennyiben az orális vaskészítmények hatástalanok vagy nem alkalmazhatók."

A TéF a továbbiakban az egészség-gazdaságtani elemzésben megjelölt, a szűkebb populációra vonatkozó indikáció értékelését végzi.

A készítmény hatóanyaga, a B03AC ATC-kódú **vas(III)-karboximaltózt** hatóanyag, mely jelenleg támogatott normatív 0 % támogatási kategóriában, valamint emelt támogatási kategóriában az EÜ70 31. ponton krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek számára.

A Ferinject 50 mg vas/ml oldatos injekció vagy infúzió, 1x10ml alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„A Ferinject vashiány kezelésére javasolt, amennyiben (lásd 5.1 pont):

- *az oralis vaskészítmények hatástalanok.*
- *az oralis vaskészítmények nem alkalmazhatók.*
- *klinikai szükséglet a vas gyors bejuttatása.*

A vashiány diagnózisát laboratóriumi vizsgálatokkal kell alátámasztani."

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Indikáció	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett 1. (támogatási kérelem 2.13. pont alapján)	vashiányos anaemiás, gyulladásos bélbetegségben (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) szenvedő betegek	vas(III)-karboximaltóz (Ferinject)	vas(III)-glükonát (Ferrlecit)	a CUA-ban felhasznált végpont a hemoglobin szint normalizációja (>12g/dl Hb)
Kérelmezett 2. (költség-hatékonysági elemzés – CUA alapján)	vashiányos anaemiás (Hb szint 7-12 g/dL nők esetén, 7-13 g/dL férfiak esetén; valamint ferritin szint <100 µg/L) gyulladásos bélbetegségben (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) szenvedő betegek, *amennyiben az orális vaskészítmények hatástalanok vagy nem alkalmazhatók*	vas(III)-karboximaltóz (Ferinject)	vas(III)-glükonát (Ferrlecit)	a CUA-ban felhasznált végpont a hemoglobin szint normalizációja (>12g/dl Hb)

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 vashiányos anaemia kezelésére általánosan számos szájon át ill. parenterálisan alkalmazható vaskészítmény létezik.

Az intravénás adagolású terápiák közé tartozik a vas-karboximaltóz (FCM), a vas-glükonát (FG / IG), a ferumoxitol, a vas-szukróz(/szacharóz, IS), a vas-izomaltozid és az alacsony molekulasúlyú vas-dextrán (LMW ID).

Az ECCO 2015-ben megjelent irányelve minden vashiányos IBD beteg számára javasolta vaspótlást (EL1). Az intravénás vas készítmények első vonalas kezelésként történő alkalmazását olyan, klinikailag aktív IBD betegek esetében javasolja, akiknél korábban intolerancia jelentkezett per os vaskészítmény alkalmazásakor, vagy akiknél a hemoglobin értéke < 10g/dl, vagy akiknél eritropoézis stimuláló szerek alkalmazása szükséges (EL1).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg normatív 25%-os támogatási kategóriával a nátrium-vas (III)-glükonát (IG) hatóanyagú Ferrlecit 12,5 mg/ml oldatos injekció készítmény érhető el.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a költséghasznossági elemzésében nátrium-vas(III)-glükonát (Ferrlecit készítmény) kezelés a komparátor terápia.

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

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

A komparátorválasztás az alábbi limitációval rendelkezik: a támogatási kérelem 3.12. pontjában megjelölt, kérelmezett indikáció figyelembe vétele esetén *(„Vashiányos anaemia megelőzése vagy kezelés – gyulladásos bélbetegségben (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) szenvedő betegek részére.”)* a komparátorok közé tartoznak a szájon át alkalmazott vas készítmények is.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a nátrium-vas (III)-glükonát komparátor csak a *„Vashiányos anaemia kezelése (Hb szint 7-12 g/dL nők esetén, 7-13 g/dL férfiak esetén; valamint ferritin szint <100 µg/L) – gyulladásos bélbetegségben (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) szenvedő betegek részére, amennyiben az orális vaskészítmények hatástalanok vagy nem alkalmazhatók.”* indikáció esetében tekinthető megfelelőnek.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti.

A VIT-IV-CL-008 vizsgálat a Ferinject, illetve az orálisan kapott vas-szulfát non-inferior hatásossága igazolódott gyulladásos bélbetegségben (IBD) szenvedő alanyoknál.

A FER-IBD-07-COR vizsgálat a Ferinject, illetve az i.v. vas-szacharóz hatásosságát hasonlította össze remittáló vagy enyhe IBD-ben szenvedő alanyoknál. A Ferinjectet kapó alanyok 65,8%-a (n = 240; átlagos kumulatív vasdózis: 1414 mg), illetve a vas-szacharózt kapók 53,6%-a (n = 235; átlagos kumulatív adag: 1207 mg; p = 0,004) reagált a 12. héten (ami a Hb tekintetében ≥ 2 g/dl emelkedésként határozható meg). A Ferinjecttel kezelt alanyok 83,8%-ánál, illetve a vas-szacharózzal kezelt alanyok 75,9%-ánál értek el a Hb tekintetében ≥ 2 g/dl emelkedést, vagy Hb normalizációt a 12. héten (p = 0,019).

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező két randomizált, kontrollált vizsgálatot, egy metaanalízist és egy valós életbeni adatokat feldolgozó közleményt mutatott be.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a bemutatott közleményekben a vizsgált komparátor nem feleltethető meg a kérelmezett indikáció esetében vizsgálandó komparátornak, így a benyújtott evidenciák alapján a Ferinject relatív hatásossága nem ítélhető meg a kérelmezett indikációban.

A TéF kiegészítésként szakértői vélemény (UpToDate) alapján a következő megállapításokat teszi a relatív hatásosságra vonatkozóan: a parenterális vaskészítmények a vashiányos anémia kezelésében hasonló hatásosságot és biztonságossági profilt mutatnak. A főbb különbségek a készítmények árában, a felírhatósági szabályokban, az elérhetőséget/hozzáférést meghatározó

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

szerzősédesekben és a teljes dózis beadásához szükséges orvosi vizitek és idő tekintetében jelentkeznek.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az vas-karboximaltóz nyújtotta a klinikai többletelőny megléte nem megállapítható a vas-glükonát komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető (a hemoglobin szint normalizációja) végpont esetében.

Tekintettel arra, hogy a kérelmezett készítmény és a komparátor között klinikailag és a beteg számára releváns végponton nem került igazolásra többletelőny, a minimálisan szükséges betegszám nem kerül kiszámításra.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésben négy randomizált, kontrollált vizsgálatot mutatott be.

- Schatz és mtsai közleményében a kérelmezett vas-karboximaltóz került összevetésre a vas-glükonát komparátorral lipoprotein apheresisben részesülő betegek körében.
- Onken és mtsai közleményében a vas-karboximaltóz és egyéb parenterális vaskészítmények (a 2. kohorszban a betegek 89,9%-a esetében vas-szukróz) összehasonlítása történt, vashiányos anémiában szenvedő, per os készítményeket nem toleráló betegek körében.
- Kosch és mtsai közleményében a vas-szukróz és vas-glükonát összevetését elemezték haemolysisben szenvedő betegek körében.
- Brookhart és mtsai egy retrospektív kohorsz vizsgáltban a vas-szukróz és vas-glükonát hatásosságát és biztonságosságát elemezték hemodializált betegek körében.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy nem került bemutatásra olyan klinikai bizonyíték, mely a kérelmezett betegkör esetében vizsgálná a kérelmezett vas-karboximaltóz vs. a komparátorként megjelölt vas-glükonát relatív hatásosságát és biztonságosságát.

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, mely alapesetben a vas (III)-karboximaltóz, továbbiakban: FCM terápia (Ferinject), illetve a nátrium-vas (III)-glükonát hatóanyagú Ferrlecit kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 5 hetes ciklusokban 40 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (átlagosan 43,5) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést az Onken vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az FCM-et, a vas szukrózzal összevető Onken vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi vizsgálatból és szekunder forrásokból 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 FCM terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,31 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a Ferrlecit komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 40 éves időtávon. Ennek megfelelően az FCM terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

Az FCM terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a „no anaemia" állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Ferinject gyógyszer akvizíciós költségei.

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 FCM terápia esetében rendre 70%, 90%, 100%, 100%-os várható piaci részesedést az 1., 2., 3., és 4. év végére 1 144, 1 957, 2 748 és 3 327 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Ferinject listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, 100%-os támogatás mellet pedig a támogatási összeg dobozonként XXX Ft.

2. táblázat: A vas (III)-karboximaltóz és nátrium-vas (III)-glükonát gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	Ft/mg	Kúraköltség*
Ferinject 50 mg vas/ml oldatos injekció vagy infúzió	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Ferrlecit 12,5 mg/ml oldatos injekció	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

* 8,7 kiindulási hemoglobin érték a Kulnigg 2008 tanulmány alapján, a hemoglobin célértékei a WHO ajánlásai alapján (13), valamint az átlagos testtömeg érték (70kg) és a készítmények alkalmazási előírásai által meghatározott adagolásainak megfelelően kalkulálva

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a Ferinject terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A rutinszerűen végzett megfigyelés komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX, XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Indikáció

A támogatási kérelemben megjelölt (2.13. pont) és az egészség-gazdaságtani elemzésben megjelölt indikáció nem egyezik, az elemzésben egy szűkebb populáció vizsgálata történik:

„Vashiányos anaemia kezelése (Hb szint 7-12 g/dL nők esetén, 7-13 g/dL férfiak esetén; valamint ferritin szint <100 µg/L) – gyulladásos bélbetegségben (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) szenvedő betegek részére, *amennyiben az orális vaskészítmények hatástalanok vagy nem alkalmazhatók.”*

Klinikai többletelőny

Nem került bemutatásra olyan klinikai bizonyíték, mely a kérelmezett / elemzett indikáció PICO struktúrájára vonatkozóan mutatná be a Ferinject klinikai többletelőnyét.

Szakértői vélemény alapján az egyes parenterális készítmények hatásossága és biztonságossága között nincs különbség.

Adagolás

Bár a parenterális vaskészítmények adagolása általánosságban hasonló, minden beteg esetében egyénileg, a hemoglobinszint és egyéb paraméterek (pl. életkor, nem, testtömeg) figyelembevétele alapján történik, a mg-ban kifejezett vasszükséglet pontos számítása eltérően történik a Ferinject és a Ferrlecit készítmények esetében az alkalmazási előírások szerint.

Így az egységnyi (mg-ban kifejezett) vas tartalomra vonatkozó terápiás költségek összevetése mellett az alkalmazási előírások alapján számított egyszeri kúra terápiás költségek összevetése is releváns információt nyújthat.

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy a bemutatott közleményekben a vizsgált komparátor nem feleltethető meg a kérelmezett indikáció esetében vizsgálandó komparátornak, így a benyújtott evidenciák alapján a Ferinject relatív hatásossága nem ítélhető meg a kérelmezett indikációban, ezáltal a költséghatékonyságra vonatkozó elemzés típusa (költséghasznossági elemzés) feltételezhetően nem megfelelő és a költséghatékonyság nem megítélhető a rendelkezésre álló információk alapján.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a kúraköltségek tekintetében a költséghatékonyság igazolásához (költségminimalizációhoz) a Ferinject termelői árának XXX %-os csökkentése szükséges kúraköltségek alapján, míg, ha a Ft/mg egységárhoz viszonyítunk XXX %-os árcsökkentés lenne szükséges.

8. Nemzetközi kitekintés

Az SMC értékelése alapján a Ferinject támogatása javasolt meghatározott feltételek mellett: a javaslat kizárólag az intravénás infúziós adagolásra vonatkozik és nem vonatkozik a hemodialízisben részesülő betegekre. Az értékelés a terápiás javallat által meghatározott indikációra vonatkozott.

A HAS értékelései alapján (terápiás javallat szerinti ill. szívelégtelenség indikáció) a Ferinject alkalmazása nem jár hozzáadott klinikai előnnyel.

A NICE, CADTH, IQWiG, ICER-Review és NCPE szervezetek esetében nem volt azonosítható technológia-értékelés.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a vas-karboximaltóz nyújtotta a klinikai többletelőny megléte orvosszakmai bizonyítékok hiányában nem megállapítható a vas-glükonát komparátorhoz viszonyítva klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető végponton.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Kérelmező a Ferinject alkalmazásával többletköltséget és többlet-egészségnyereséget számszerűsített a Ferrlecit komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés a relatív hatásosságot igazoló klinikai bizonyítékok hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján a Ferrlecit komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A Ferinject társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen többlet támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

szükséges, mely a kérelmezett indikáció PICO struktúrájában mutatja be a klinikai többletelőny, az egészségnyereség és a költségek alakulását.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- nem került bemutatásra klinikai bizonyíték a kérelmezett indikációban a Ferinject Ferrlecithez viszonyított relatív hatásosságát illetően, így a klinikai többletelőny vonatkozásában sem.