

Nyilvános összefoglaló

1 Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Fasenra 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben**, 1x készítmény **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga az R03DX10 ATC kódú benralizumab, mely **jelenleg támogatott**.

A **Fasenra 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben** készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül**:

Kiemelt, indikációhoz kötött támogatás: **EÜ 100 66**.

Perzisztáló súlyos eozinofil asthma bronchiale kiegészítő kezelése céljából, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend (felnettkori asthma bronchiale) alapján.

A **Fasenra 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

A Fasenra kiegészítő fenntartó kezelésként javallott olyan felnőtt, súlyos eosinophiliás asztmás betegeknél, akiknek az állapota a nagy dózisú inhalációs kortikoszteroidok és a hosszú hatású β -agonisták együtt adása mellett sem megfelelően kontrollált.

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Fasenra 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	AstraZeneca Kft, 1113 Budapest, Bocskai út 134-146.
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/17/1252/001
Forgalomba hozatal dátuma:	2018.01.08
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	2018.01.08
Forgalomba hozatali engedély jogalapja, jellemzői:	New active substance (Article 8(3) of Directive No 2001/83/EC)
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2022.12.06.-án érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), az ügyintézés során módosult 2023. január 30-i véleményezési határidővel. A kérelem megfelelt a formai és tartalmi követelményeknek.

2 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az asztma kezelése a hazai és nemzetközi ajánlások alapján a betegség kontrolljának mértékétől és a későbbi nemkívánt kimenetek rizikó faktorainak meglététől függ. Szükséges elkülöníteni a fenntartó kezelést és az akut esetekben alkalmazható rohamoldó kezeléseket is.

A betegség súlyosságától függően egymásra épülő terápiás lépcsők definiálhatóak, melyeken a kontroll elérése és/vagy a rizikó csökkentése érdekében felfelé, míg tartós javulás esetén lefelé javasolt lépni. A Global INitiative for Astma (GINA) 5 terápiás lépcsőt határozott meg, ezek közül a kérelmezett indikáció az ötödik, legsúlyosabb esetekben alkalmazandó lépcső fenntartó kezeléseinek felel meg. Olyan súlyos asztmás betegeket értünk ez alatt, akik esetében a közepes vagy nagy dózisú inhalációs kortikoszteroid (ICS: inhaled corticosteroid) kezelés együttesen legalább egy további kiegészítő kezeléssel (általában hosszú hatású hörgőtágítóval; LABA: long-acting beta agonist) nem elegendő a kontrollált állapot eléréséhez.

Az ötödik lépcsőn a GINA 2022-es jelentése¹ szerint a beteg egyéb paramétereitől függően adhatók i) biológiai terápiák (anti-IgE: anti-immunglobulin E, anti-IL-4R/5/5R: anti-interleukin 4 vagy 5 és receptoraik, anti-TSLP: thymikus sztromális limfopoietin) ii) szükség esetén orális kortikoszteroid készítmények, illetve iii) hosszú hatású muszkarin antagonisták (LAMA, tiotropium).

Az EMA engedéllyel bíró biológiai készítmények a hatásmechanizmusuk szerint csoportosítva az alábbiak:

- anti-IgE: omalizumab (Xolair);
- anti-IL5/IL5R: mepolizumab (Nucala), benralizumab (Fasenra), reslizumab (Cinqaero);
- anti-IL4R: dupilumab (Dupixent)
- anti-TSLP: tezepelumab (Tezspire).

2.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A GINA ötödik lépcsőjén javasolt készítmények közül hazánkban támogatott formában az EÜ100 66.-os indikációs ponton érhetőek el az anti-IL5/IL5R készítmények: a mepolizumab, a benralizumab és a reslizumab. Az EÜ100 28.-as indikációs ponton támogatott az anti-IgE omalizumab. Mind a négy jelenleg elérhető biológiai terápia felnőtt betegek esetében a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet 37. mellékletében található finanszírozási eljárásrend szerint van részletesen szabályozva.²

Az egyes biológiai terápiákban részesíthető betegpopulációk főként a vér kiindulási eozinofil granulocita számában térnek el az anti-IL5 és anti-IL4 terápiák esetében, míg az anti-IgE kezelés csak emelkedett IgE szintek esetén adható.

A finanszírozási eljárásrend az anti-IL-5/IL5R hatóanyagokkal való kezelést az alábbi feltételekhez köti:

- laboratóriumi vérképvizsgálat által kimutatott perifériás eozinofil sejtszám a terápia megkezdése előtt a készítmény alkalmazási előírásában definiáltnak megfelelő, de legalább 300 sejt/ μ l;
- tartós szisztémás szteroid kezelés ellenére az asthma nem kontrollált, vagy az elmúlt 12 hónapban legalább 4 szisztémás szteroid kezelést igénylő asthma exacerbáció alakult ki;
- nagy dózisú ICS+LABA fenntartó terápia legalább 6 hónapos rendszeres használata ellenére FEV1<80% és nem kontrollált asthma áll fenn;
- FEV1 < referencia 80%-a;

- az anti-IL5/anti-IL5-R-kezelés megkezdését követően évente értékelni kell a kezelés hatását és az anti-IL5/anti-IL5-R-kezelés kizárólag akkor folytatható, ha az utolsó egy év során szisztémás szteroidot igénylő exacerbáció legfeljebb 2 alkalommal fordult elő vagy a korábban alkalmazott tartós fenntartó szisztémás szteroidkezelés dózisa az anti-IL5/anti-IL5-R-kezelés megkezdése előtti dózis 50%-ára vagy az alá csökkent;
- ha az anti-IL5/anti-IL5-R-kezelés az évenkénti értékelés alapján tovább nem folytatható, úgy az anti-IL5/anti-IL5-R-kezelés másik anti-IL5/anti-IL5-R hatóanyaggal sem folytatható.

A kérelmezett benralizumab alkalmazásának – a valamennyi anti-IL5/anti-IL5-R adására vonatkozó feltételek mellett – további feltételei:

- a benralizumab-kezelés megkezdése után 6 hónappal értékelni kell a kezelés hatását és a benralizumab-kezelés kizárólag akkor folytatható, ha a FEV1 a kezelés első 6 hónapja során bármikor legalább 100 ml-rel nagyobb volt, mint a benralizumab-kezelés megkezdésekor, és a kezelés első 6 hónapja során szisztémás szteroidot igénylő exacerbáció legfeljebb 1 alkalommal fordult elő;
- ha a benralizumab-kezelés az első 6 hónap értékelése alapján tovább nem folytatható, úgy az anti-IL5/anti-IL5-R-kezelés másik anti-IL5/anti-IL5-R hatóanyaggal sem folytatható.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy az egyes anti-IL-5/IL5R biológiai terápiák egymással nem helyettesíthetők.

3 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján:³

Hatásmechanizmus:

A benralizumab egy eosinophil-ellenes, humanizált afukozilált monoklonális antitest (IgG1, kappa). Specifikusan kötődik a humán interleukin-5 receptor (IL-5R α) alfa alegységéhez. Az IL-5-receptor specifikusan expresszálódik az eosinophil- és a basophilsejtek felszínén. Ez az eosinophil és basophilsejtek apoptózisához vezet, amely csökkenti az eosinophíliás gyulladást.

Az alkalmazás módja:

Subcutan injekció formájában kerül beadásra.

Dozírozás:

30 mg subcutan injekció formájában, az első 3 dózis esetében 4 hetente, majd azt követően 8 hetente történő alkalmazással. A kezelés folytatásáról szóló döntést a betegség súlyossága, az exacerbáció kontroll szintje, valamint a vérben lévő eosinophilsejtek száma alapján legalább évente felül kell vizsgálni.

A hatásosságot és a biztonságosságot jellemző legfontosabb információk:

A benralizumab hatásosságát két, nagy betegszámú, fázis 3, kettősvak randomizált vizsgálat támasztja alá a placebo kezeléssel szemben (SIROCCO, CALIMA). Továbbá rendelkezésre áll egy kisebb betegszámú, randomizált, placebo kontrolllos vizsgálat, mely a szteroid használatot elemezte (ZONDA).

A benralizumab csökkentette az exacerbációk számát összesen 2511, nagy dózisú, inhalációs kortikoszteroiddal és hosszú hatású béta-agonistával nem megfelelően kontrollált, eozinofil asztmás beteg esetében. A két pivotális vizsgálatban az évesített exacerbációs ráta a placebohoz képest 0,49 [95%CI: 0,37; 0,64] és 0,72 [95%CI: 0,54; 0,95] volt. A két vizsgálatot együttesen értékelve azon betegeknek, akiknek vérében a kezelés előtt a legnagyobb számú eozinofil volt, a súlyos fellángolások száma 0,66 volt évente a benralizumabbal kezelt betegeknek, szemben az 1,14-el a placebóval kezelt betegek esetében.

A hospitalizációt és/vagy sürgősségi osztály felkeresését szükségessé tevő exacerbációs ráták aránya az első vizsgálatban 0,37 [95%CI: 0,20; 0,67, $p \leq 0,001$] volt, a 2. vizsgálatban túl kevés esemény volt ahhoz, hogy szolid következtetéseket lehessen levonni. Mindkét vizsgálatban az asztmás tünetek statisztikailag szignifikáns csökkenését tapasztalták a placebót kapó betegekhez viszonyítva. A Fasenra-karon hasonló javulást figyeltek meg az ACQ-6 és Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older – AQLQ(S)+12 kérdőív tartalmában is.

A ZONDA vizsgálat eredményei szerint a per os kortikoszteroid dózist átlagosan 75%-kal csökkenteni tudta, szemben a placebóval kezeltéknek tapasztalt 25%-kal.

A kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatás a fejfájás (8%) és a pharyngitis (3%) volt. Különbféle súlyosságú anafilaxiás reakciókat jelentettek.

A biztonságossági profilt az alábbi táblázat foglalja össze:

1. táblázat. A Fasenra biztonságossági profiljának összefoglalása

MedRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Pharyngitis*	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenységi reakciók** Anafilaxiás reakció	Gyakori Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz Az injekció beadási helyén fellépő reakciók***	Gyakori

* A pharyngitist az alábbi csoportos preferált szakkifejezésekkel definiálták: „pharyngitis”, „bakteriális pharyngitis”, „vírusos pharyngitis”, „streptococcus okozta pharyngitis”.

** A túlérzékenységi reakciókat az alábbi csoportos preferált szakkifejezésekkel definiálták: „urticaria”, „papularis urticaria” és „börkiütés”. Példák a jelentett kísérő manifesztációkra és a megjelenésig eltelt idő leírása a 4.4 pontban található.

*** Lásd „Kiválasztott mellékhatás leírása”.

3.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

A GINA 2022-es ajánlása hangsúlyozza, hogy többféle biológiai kezelésre is alkalmas betegek esetében sürgősen igény lenne az egyes biológiai kezeléseket direkt összehasonlító klinikai vizsgálatokra. Az adott kezelésre alkalmas betegek számára a GINA az összes biológiai terápiát, így a benralizumabot is magas szintű evidenciával („A”) ajánlja.

Az European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2021-es ajánlása⁴ erős ajánlással javasolja eozonofil asztmás felnőtt betegeknek a benralizumabot a súlyos exacerbációk előfordulásának, illetve a kortikoszteroid használat csökkentésére (eosinofil szám > 150/μ). A benralizumab alkalmazását a beteg életminőségének javítására, az asztma kontrolljának fokozására és a tüdőfunkció javítására feltételeseken ajánlják. Feltételeseken ajánlják a benralizumab kezelés mellett az endémiás területeken a betegek rendszeres szűrését feregfertőzések irányában. Gyermekek, serdülők (12-17 év) és súlyos allergiás asztma (az eozinofil szám mellett az IgE szint is emelkedett) esetében az ajánlás fokozata minden klinikai cél esetében feltételes.

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 arról nyilatkozott, hogy az áremelési kérelem kizárólag a publikus listaár megemelésére irányul, a dobozonkénti visszafizetésekkel a Kérelmező kész biztosítani a jelenlegi nettó árszintet.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy tekintettel arra, hogy a kérelem áremelésre irányul, a kérelem támogatása esetén nem várható többlet-egészségnyereség realizálása a hazai egészségbiztosítási rendszerben. Ennek megfelelően az áremelés jóváhagyásával a gyógyszerkészítmény költséghatékonysága az egészségbiztosító számára feltételszerűen romlik. Ugyanakkor a jelenlegi nettó árszint biztosításával a készítmény költséghatékonysága nem változik.

4.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A kérelem áremelésre irányul, a készítmény publikus listaára az alábbiak szerint változna.

2. táblázat: A Fasenra készítmények jelenlegi és kérelmezett termelői árai

	Termelői ár (jelenlegi)	Termelői ár (kérelmezett)	Áremelés mértéke a jelenlegi termelői árhoz képest (Ft, %)
Fasenra 30 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft (XXX%)
Fasenra 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft (XXX%)

Forrás: Fasenra társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

4.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

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

A Kérelmező az áremelést a hazai fizetőeszköz magas volatilitásával indokolta.

Az áremelés eredményeképp a Fasenra készítmény bruttó fogyasztói áron számított napi terápiás költsége 8 hetenkénti fenntartó dózissal kalkulálva XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne, ugyanakkor a Kérelmező nyilatkozata alapján a dobozonkénti visszafizetést követően a készítmény nettó árszintje nem változna.

5 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1 Becsült betegszám

A Kérelmező a beadványban nem becsülte a készítmény várható forgalmát és betegszámát:

„Jelen kérelem kizárólag a listaár megemelésére irányul, az orvosszakmai és egészség-gazdaságtani megfontolások tekintetében a befogadást megalapozó eljárások releváns mellékletei irányadóak.”

A Fasenra 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 1x készítmény finanszírozásának kezdő napja 2020.01.15. volt, míg a Fasenra 30 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 1x kiszerezés esetében a finanszírozás kezdőnapja 2020.08.01. volt.⁵

3. táblázat: A benralizumab hatóanyagú készítmények forgalma, 2018-2021

	2018	2019	2020	2021
Fasenra 30 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban	0	0	101	597
Fasenra 30 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben	0	0	492	511

Forrás: TEF saját szerkesztés a NEAK Gyógyszerforgalmi adatai alapján

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a benralizumab hatóanyagú készítmények piaca az utóbbi években növekvő forgalmú volt. Támogatási kategória tekintetében a kiemelt jogcímen megjelenő forgalom meghatározó, ugyanakkor a teljes piac forgalmának 5%-át teszi ki a közgyógyellátás keretében kiváltott benralizumab hatóanyagú készítmények részesedése.

5.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A készítmény (áremeléssel és áremelés nélküli) terápiás költségeinek jellemzése napi terápiás költségen tehető meg, melyet a 4.3 fejezetben ismertettünk.

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a Fasenra készítmények 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 összegzett becslése alapján a Fasenra készítmények esetén összesen, listaáron, változatlan forgalom mellett évente XXX Ft lenne az áremelés költségvetési hatása, ugyanakkor a Kérelmező nyilatkozata alapján, a jelenlegi nettó árszint biztosítása mellett a költségvetési hatás semleges. A nettó költségvetési hatás döntő mértékben a kiemelt jogcímen koncentrálódik.

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a becsült dobozforgalom alapján a jelenlegi árhoz képest az áremelés hatására a várható többlet-támogatási áramlás XXX Ft lenne évente, ugyanakkor a Kérelmező által biztosított nettó árszint tartásával az áremelés költségvetési hatása semleges.

6 A benyújtott elemzés limitációi

6.1 Orvosszakmai limitációk

Nem áll rendelkezésre direkt összehasonlító elemzés a benralizumab és más eozinofil asztma kiegészítő kezelésére alkalmazható szerek (pl. mepolizumab, reslizumab) relatív hatásosságára vonatkozóan.

Az ICER-REVIEW intézet 2018-as, az asztma biológiai terápiáit összehasonlító elemzése⁶ nem talált érdemi hatásosságbeli vagy biztonságossági különbséget az egyes biológiai terápiák között, azonban kiemelték, hogy a kezelések nyújtotta előny nem nagymértékű, az asztma kontrollja sok esetben így sem érhető el (az asztma-kontrollra reflektáló ACQ-5 pontszám csökkenése a vizsgálatok során nem érte el a minimális klinikailag jelentős változás mértékét, a -0,5 pontot), azonban a benralizumab adagolása bizonyos betegek esetében előnyösebb lehet (8 hetente vs. a többi biológiai gyógyszer esetében 2-4 hetente).

6.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

Tekintettel arra, hogy a kérelemhez egészség-gazdaságtani elemzés nem készült, a Technológia-értékelő Főosztály nem azonosított egészség-gazdaságtani limitációt, ugyanakkor felhívja a figyelmet, hogy az elemzés mellőzése kerülendő gyakorlat.

7 Nemzetközi kitekintés

A NICE⁷, a CADTH⁸ és az SMC⁹ az eozinofil-számon és az előző 12 hónap exacerbációinak számán alapuló feltételek és árkedvezmény biztosítása mellett javasolja a benralizumab támogatását. A NICE kiemelte, hogy a három IL-5 támadáspontú készítmény közül a legolcsóbbat szükséges előnyben részesíteni, a CADTH pedig, hogy nem lehet drágább, mint az egyéb elérhető IL-5 támadáspontú terápiák.

A HAS a terápiás értékét fontosnak véleményezte, azonban a klinikai többletelőny a többi biológiai kezeléshez képest minor (ASMR IV).¹⁰ A fecskendő és a toll kiszerelés között nem találtak különbséget.¹¹

Az NCPE¹² nem publikus árkedvezmény biztosítása mellett javasolta benralizumab támogatását.

Az IQWiG értékelése¹³ alapján a terápia hozzáadott klinikai előnye nem bizonyított.

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 Fasenra készítményekkel kezelt betegek száma a befogadásuk óta növekszik, a készítmény rutinszerűen alkalmazott az asztma hazai kezelésében.

A hazai és nemzetközi ajánlások és elérhető irodalmi források alapján a benralizumab készítmények a kezelés megkezdését követően már nem helyettesíthetők más IL-5 támadáspontú készítményekkel.

A benyújtott kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező a Fasenra készítmények XXX%-os (XXX Ft-os) áremelését főként a hazai fizetőeszköz magas volatilitásával 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 Fasenra készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. Ugyanakkor a jelenlegi nettó árszint biztosításával a készítmény költséghatékonysága nem változik, illetve a költségvetési hatás semleges.

Hivatkozások

- ¹ GINA 2022: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> [2023-01-10]
- ² Az asthma bronchiale diagnosztikája és gyógyszeres kezelése felnőttkorban finanszírozási eljárásrendje: 31/2021 (VI. 13.) EüM rendelet 37. melléklete.
- ³ Fasenra 30 mg előretöltött fecskendőben alkalmazása előírás:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_hu.pdf [2023-01-10]
- ⁴ Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. Allergy. 2021 Jan;76(1):14-44.
- ⁵ NEAK kérelemre indított eljárások:
http://www.neak.gov.hu/data/cms1032665/Kozzetetel_gyogyszer_tapszer_2013_20230109.xls [2023-01-11]
- ⁶ https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Asthma-Final-Report_Unredacted_08122020.pdf [2023-01-11]
- ⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta565/resources/benralizumab-for-treating-severe-eosinophilic-asthma-pdf-82607084018629> [2023-01-11]
- ⁸ <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sf0592-fasenra-cdec-rec-march-29-19.pdf> [2023-01-11]
- ⁹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4447/benralizumab-fasenra-final-may-2019-amended-030619-for-website.pdf> [2023-01-11]
- ¹⁰ https://www.has-sante.fr/jcms/c_2872645/fr/fasenra-benralizumab [2023-01-11]
- ¹¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135589/fr/fasenra-benralizumab [2023-01-11]
- ¹² <https://www.ncpe.ie/drugs/benralizumab-fasenra/> [2023-01-11]
- ¹³ <https://www.iqwig.de/projekte/a18-11.html> [2023-01-11]