

Vezetői összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Ofev 100 mg lágy kapszula, 60x ill. Ofev 150 mg lágy kapszula, 60x** készítmény új indikációjának társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő, új létesítésre javasolt indikációs ponton:

„Nintedanib egyéb, progresszív krónikus, fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek (PF-ILD) kezelésére javallott felnőtt betegek esetében.”

A készítmény hatóanyaga, az L01XE31 ATC-kódú **nintedanib**, mely jelenleg kiemelt, indikációhoz kötött támogatásban részesül az EÜ100 62. ponton (Idiopathiás pulmonalis fibrosisban (IPF) szenvedő felnőttek kezelésére).

Az Ofev 100 mg lágy kapszula, 60x alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„Az Ofev az idiopathiás pulmonalis fibrosis (IPF) kezelésére javallott felnőtteknél.

Az Ofev egyéb, progresszív, krónikus, fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek (ILD) kezelésére is javallott felnőtteknél.

Az Ofev a szisztémás sclerosissal társuló interstitialis tüdőbetegség (SSc-ILD) kezelésére javallott felnőtteknél.”

A kérelem PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor*	Végpont**
egyéb, progresszív krónikus, fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségben szenvedő felnőttek (PF-ILD)	nintedanib	legjobb szupportív kezelés (BSC – best supportive care)	az erőltetett vitálkapacitás (FVC) csökkenésének éves üteme (ml) 52 hét alatt

*Kérelmező által vizsgált komparátor; ** pivotális vizsgálat elsődleges végpontja

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 interstitialis tüdőbetegségek (ILD - interstitial lung disease) olyan heterogén betegségek csoportja, amelyeknek közös jellemzője a celluláris infiltráció és/vagy extracelluláris mátrix depozíciója a terminalis bronchiolustól disztális (acináris) tüdőterületeken. A betegségeket általában a tüdő kötőszövetes vázának, interstitiumának eltérő típusú és fokú diffúz gyulladása, illetve hegesedése (fibrosisa) jellemzi.

A progresszív, krónikus, fibrotizáló ILD-k kezelésére – az idiopathiás pulmonaris fibrosis (IPF) forma kivételével – ezidáig nem állt rendelkezésre engedélyezett terápia. Az IPF kezelésére a nintedanib és pirfenidon engedélyezett. Az interstitialis tüdőbetegség kezelésében esetenként immunszuppresszáns szerek indikáción túli alkalmazása történik. Bár a kortikoszteroidok önmagukban vagy egyéb immunszuppresszáns szerekkel történő kombinációjában historikusan az elsőként választandó terápiát jelentik, hatásuk kérdéses. Ilyen kezelési lehetőségek pl. a kortikoszteroidok, azatioprin, mikofenolát-mofetil, n-acetil-cisztein, rituximab, ciklofoszfamid, ciklosporin, takrolimusz lehetnek.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg támogatott terápia nem érhető el. Egyes hatóanyagok indikáción túli alkalmazásban kerülnek felhasználásra. Az OGYÉI nyilvántartása alapján 2017-2020 között imatinib, rituximab, mikofenolát-mofetil, tocilizumab, leflunomid hatóanyagok indikáción túli alkalmazása történt tüdőfibrozissal járó kórképekben.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a legjobb szupportív kezelés (BSC) a komparátor terápia. A Kérelmező indoklása alapján a standard terápia a nem kezelést jelenti a kérelmezett indikációban, mivel a PF-ILD betegek számára jelenleg nincs elérhető finanszírozott terápiás lehetőség, amely a tüneti kezelésen túl a betegség okait célozza.

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

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia a betegség progresszióját lassítja.

A nintedanib hatásosságát az INBUILD kettős vak, placebokontrollos, fázis 3 klinikai vizsgálatban értékelték egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibroticus ILD-k esetében. A vizsgálatban összesen 663 beteget randomizáltak a legalább 52 hétig naponta kétszer 150 mg nintedanibot vagy placebót kapó csoportokba.

Az eredmények alapján a nintedanib kedvezőbb eredményeket mutatott az elsődleges végpont esetében, mint a komparátor placebo kezelés: az FVC-csökkenés éves üteme (ml-ben) 52 héten át vizsgálva szignifikánsan, 107,0 ml-rel alacsonyabb volt ($-80,8 \pm 15,1$ ml vs. $-187,8 \pm 14,8$ ml) a nintedanib kezelésben részesülő betegek esetében (95%CI: 65,4-148,5; $p < 0,0001$), mint a placebót kapó betegekénél, ami 57,0%-os relatív kezelési hatékonyságnak felel meg.

A fő másodlagos végpontok tekintetében, mint a K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire) kérdőívvel vizsgált életminőség, valamint az akut exacerbáció és halálozás előfordulása tekintetében az eredmények nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget a nintedanib és a placebo között, bár a nintedanib esetében számszerűleg kedvezőbb eredmények mutatkoztak.

4.2. Relatív hatásosság

A komparátor standard kezeléshez (jelen esetben a nem kezeléshez) viszonyított relatív hatásosságról a 4.1. fejezetben bemutatott INBUILD vizsgálatból állnak rendelkezésre adatok, ahol a nintedanib hatásosságát a placebóval szemben vizsgálták.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ILD-vel foglalkozó irányelvek nem tartalmazzak a nintedanibra vonatkozó specifikus ajánlásokat az egyéb, progresszív krónikus, fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek esetében.

2020-ban megjelent egy szakértői konszenzusos állásfoglalás az egyéb, fibrotizáló progresszív fenotípusú interstitialis tüdőbetegségekre vonatkozóan, melyben említik az antifibrotikus terápiák (pl. nintedanib) alkalmazását, mint terápiás lehetőség. A dokumentum ugyanakkor hangsúlyozza, hogy számos bizonytalanság, jövőben megválaszolandó kutatási kérdés jellemzi a terápiás területet, különös tekintettel a diagnosztikai kritériumokra, a terápiás algoritmusra, a prediktív biomarkerekre, prognosztikai faktorokra és az egyes betegségek esetében jelentkező terápiás hatásosságra vonatkozóan.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: Ofev kiszerelések költségei

Készítmény	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	NTK
Ofev 100mg, 60x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft/nap
Ofev 150 mg, 60x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft/nap

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzés, mely a költségeket Ft-ban, az egészségnyereséget pedig életminőséggel korrigált életevekben (quality adjusted life year, QALY) számszerűsíti, így típusát tekintve költség-hasznossági elemzésnek tekinthető. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült, a nintedanib terápia elsődleges komparátora a best supportive care. Az elemzés időtávja alapesetben 25 év, melyet a Kérelmező élethossziglani időtávnak tekint.

Az egészség-gazdaságtani elemzés célpopulációja megfeleltethető a pivotális INBUILD klinikai vizsgálat populációjának.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az egészség-gazdaságtani elemzés egy egyénszintű szimulációs modell (individual simulation model – ISM), amely betegút mentén modellezi a tüdőfunkció csökkenést és az első akut exacerbáció előfordulását. A modell véletlenszerűen generál betegeket az INBUILD vizsgálatban megfigyelt bizonyos kiindulási jellemzők alapján. A modell az eredményeket 1000 szimuláció átlagos költségei és QALY-értékei alapján kalkulálja. Az egészség-gazdaságtani modell ötféle átmenetet különböztet meg: mortalitást (OS), akut exacerbáció eseményt (TTFAE), tüdőfunkció csökkenését (FVC%pred), kezelés megszakítást (TTD) és a tüdőtranszplantáció eseményt.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeinek bemutatásakor a nintedanib és a best supportive care karokra külön-külön megtörtént a költségek és az egészségnyereség becslése is. Az elemzés magasabb költségek mellett többlet-egészségnyereséget számszerűsít a nintedanib kezelés javára 25 éves időtávon, a bemutatott inkrementális költséghatékonysági hányados pedig alapesetben az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték felett van.

3. táblázat: Az egészség-gazdaságtani elemzés eredménye

	Költség	Egészségnyereség	Inkrementális költség	Inkrementális egészségnyereség	ICER
nintedanib	XXX Ft	2.89 QALY	XXX Ft	0.91 QALY	XXX Ft / QALY
BSC	XXX Ft	1.98 QALY	ref.	ref.	ref.

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám éves prevalenciája 580 fő, amelyből támogató döntés esetén a nintedanib részére, a piaci felfutást is figyelembe véve a döntést követő évekre rendre 73, 219, illetve 295 fő kezelése várható (újonnan bevonás tekintetében 73, 146, 76 fő). A Kérelmező számításai során figyelembe veszi a folyamatos betegbevonást és a terápia megszakítás lehetőségét.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Nintedanib hatóanyag havi költség számításánál a Kérelmező a publikusan elérhető gyógyszerforgalmi adatok alapján, súlyozott átlagot határozott meg. Nintedanib felhasználás esetén XXX Ft költség keletkezik havonta. A Kérelmező nintedanib és BSC terápiák mellett felhasznált háttér terápiák esetén eltérő költségeket összesített (4. táblázat). A különbség forrása az eltérő arányú felhasználás. Nintedanib kezelés esetén a betegek átlagosan XXX Ft háttér terápia költséget használnak fel, BSC terápia esetén XXX Ft. A Kérelmező a költségek számolásánál a támogatás összegét vette figyelembe.

4. táblázat: A háttér terápiák költségei

Hatóanyag	Havi terápiás költség	Nintedanib karon	BSC karon
nintedanib	XXX Ft*	-	-
mycophenolsav	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
prednizolon	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
metilprednizolon	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
azathioprin	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
ciclosporin	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Háttér terápia költsége	-	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: BIM, saját szerkesztés *súlyozott átlag költség nintedanib felhasználás ILD indikációban 2018 alapján

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a becsült költségvetési hatást a támogató döntést követő 1-3 évre számszerűsítette. A Kérelmező számítása szerint a kasszahatás-elemzésben bemutatott 3 évre bruttó fogyasztói áron összesen XXX milliárd Ft bruttó támogatás-kiáramlás várható.

A nintedanib piaci felfutását, egyenletes betegbevonást, a **nintedanib terápia esetén felhasznált háttér terápiát** és az INBUILD klinikai vizsgálatban tapasztalt gyógyszerfelhasználást figyelembe véve **a bruttó támogatás-kiáramlás a támogató döntést követő 3 évben XXX, XXX és XXX Ft.**

Abban az esetben, ha a kezelésbe vonható betegek a standart terápiában részesülnek a kezelési költségük a vizsgált években XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft.

Nintedanib terápia esetén a **nettó költségvetési hatás a támogató döntést követő 3 évben rendre XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft.**

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A terápiás területet bizonytalanság jellemzi a diagnózis kritériumai és a diagnózis felállításának legkorábbi időpontja tekintetében.

További bizonytalanság jellemzi a terápiás algoritmust, különösen az antifibrotikus terápia (pl. nintedanib) vonalísága, kombinációs alkalmazása és szükségessége tekintetében.

A pivotális INBUILD vizsgálat betegpopulációja több szempontból szűkebb betegpopulációt jelent a kérelmezett indikáció populációjához képest:

- korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a nagyon ritka progresszív, fibrotizáló ILD-k esetében,
- a vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik esetében az korábbi, megfelelő kezelés nem volt sikeres („kvázi” másodvonal).

Nem állnak rendelkezésre adatok a hosszútávú hatásosság mértékére vonatkozóan.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja az egyes ciklusok mentén elérhető hasznosság számítás. A 4.3.1. alfejezetben részletezett okok miatt a hasznosság ciklus menti modellezésének helyessége, és ez alapján az egészségnyereség számszerűsítésére történő alkalmazása kérdéses.

A modellezés technikai hibákat tartalmaz, ami a FVC% kalkulációval, félciklus korrekcióval, diszkontálással és költség számítással kapcsolatosak.

Az egészség-gazdaságtani melléklet és a modellezés több pontban is ellentmond egymásnak.

A regressziók változóinak alkalmazása és való életbeli megfeleltetése nem teljeskörűen bemutatott.

A rövidtávú evidenciákon alapuló hosszútávú extrapolációban rejlő bizonytalanság.

8. Nemzetközi kitekintés

Az IQWiG értékelés szerint kismértékű hozzáadott előny valószínűsíthető a nintedanib alkalmazásával. A NICE, CADTH, NCPE értékelése folyamatban van.

Az SMC, HAS, ICER-Review szervezetek nem értékelték a nintedanibot a jelen kérelmezett indikációjában.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-előny várható a pivotális INBUILD vizsgálatba bevont betegcsoportok esetében, melynek mértéke – különösen hosszabb távon – bizonytalan.

A kérelmezett indikációban nem áll rendelkezésre engedélyezett, támogatott kezelési alternatíva, így kielégítetlen terápiás szükséglet áll fenn.

A benyújtott elemzés alapján a nintedanib a legjobb tüneti kezeléssel szemben nem költséghatékony.

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

- nem világos a hosszútávú egészségnyereség mértéke,
- nem világos az egészségnyereség mértéke sem rövid, sem hosszútávon az olyan betegcsoportok esetében, akik nem kerültek bevonásra a vizsgálatba.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).