

1. Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Ferinject 50 mg vas/ml oldatos injekció vagy infúzió 500 mg készítmény áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga a **B03AC** ATC-kódú vas(III)-karboximaltóz, mely **jelenleg támogatott**.

A **Ferinject 50 mg vas/ml oldatos injekció vagy infúzió 500 mg készítmény jelenleg** az alábbi, **emelt finanszírozásban részesül**:

EÜ70 31. Vashiány kezelése (anémiával vagy anélkül) olyan krónikus szívelégtelenségben szenvedő NYHA II-III stádiumú betegeknél, akiknél a bal kamrai ejekciós frakció (EF) értéke <45%.

A **Ferinject 50 mg vas/ml oldatos injekció vagy infúzió 500 mg készítmény** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

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

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

A vashiány diagnózisát laboratóriumi vizsgálatokkal kell alátámasztani.

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Ferinject 50 mg vas/ml oldatos injekció vagy infúzió 500 mg
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Vifor France 100-101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris La Défense Cedex Franciaország
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-21344/03
Forgalomba hozatal dátuma:	2010. július 5.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma:	2010. július 5.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	A gyógyszer nem áll fokozott felügyelet alatt
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2022. február 17-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2022. március 7-i véleményezési határidővel. A kérelem megfelel a formai és tartalmi követelményeknek.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

2.1.A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett indikációban a vas (III)-karboximaltóz az egyetlen intravénásan beadható hatóanyag, melynek hatásossága klinikai vizsgálattal alátámasztott.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Az Eü70 31. ponton, emelt támogatással kizárólag a vas(III)-karboximaltóz érhető el jelenleg. Hazai irányelv, illetve kapcsolódó finanszírozási protokoll az indikációban nem érhető el. Az Európai Kardiológiai Társaság intravénás vas(III)-karboximaltóz adását javasolja vashiányos betegeknek csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben, A típusú evidencia alapján, IIa osztályú ajánlással. Az ACC/AHA 2013-as, 2016-ban megújított irányelve szerint - B-R szintű evidencián alapuló IIb osztályú ajánlással - indokolt lehet az intravénás vas(III)-karboximaltóz alkalmazása vashiány és szívelégtelenség (NYHA II-III) együttes előfordulásánál.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

A vas (III)-karboximaltóz biztosítja a szervezet vasszállító fehérjéihez kötődni képes vasat, ezáltal pedig a vas szervezetben történő raktározását.

A Ferinject adagolása egyéni szükséglet alapján, betegre szabott módon történik, a vasszükségletet a beteg testtömege és hemoglobinszintje alapján kell meghatározni. A készítmény kizárólag intravénás úton (injekcióban, infúzióban vagy dialízis során) adható be.

A bemutatott pivotális vizsgálatok és metaanalízis eredményei szerint a vashiány kezelése mind anaemiás, mind nem anaemiás, vashiányos betegek esetében javítja a szívbetegség kimenetelét, csökkenti a panaszokat, javítja a terhelhetőséget, javítja az életminőséget és csökkenti a hospitalizáció gyakoriságát.

A FAIR-HF vizsgálatban a betegek globális értékelése, a NYHA-stádium javulása, valamint az életminőség, a terhelhetőség javulása támasztotta alá a hatásosságot¹. A CONFIRM-HF vizsgálat a terhelhetőség, a NYHA-stádium, a betegelégedettség és életminőség javulását, a fáradási score csökkenését és a csökkent EF-ú szívelégtelen betegek hospitalizációjának csökkenését mutatta².

Az EFFECT-HF vizsgálatban a vas(III)-karboximaltóz szívelégtelenségben észlelt testmozgás-intoleranciára, a NYHA-stádiumra és a hospitalizációra gyakorolt előnyös hatását igazolták³.

Anker és mtsai metaanalízise 4 klinikai vizsgálat eredményeit, 839 beteg (ebből 504 FCM kezelési csoportba volt randomizálva) adatait elemezte. A 12-52 hetes iv. FCM-kezelés a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a visszatérő CV-hospitalizáció és CV-halálozás arányát (RR:0,59; 95% CI 0,40-0,88; P=0,009).

A FCM hatására csökkent a visszatérő szívelégtelenség (HF) miatti hospitalizáció és CV-halálozás aránya, a rekurrens CV-hospitalizáció és az össz-, bármely okból bekövetkezett halálozás aránya; valamint a rekurrens HF miatti hospitalizáció és bármely okból bekövetkezett halálozás aránya is. Az összetett végpontok változása a hospitalizáció csökkenéséből eredt, a mortalitási (CV- és összmortalitás) arány nem különbözik szignifikánsan a két csoportban⁴.

A Zhou és mtsai által 2019-ben közölt metaanalízis 10 randomizált, kontrollált vizsgálat összesen 1404 szívelégtelenségben szenvedő betegének adatait összegzi⁵. A betegek a vizsgálatok során placebót vagy orális/intravénás vaskészítményt (IS, FCM, IP) kaptak átlagosan fél éven keresztül. A szívelégtelenség miatti hospitalizáció a vaspótlásban részesülő betegek esetén csökkent (OR=0.39; 95% CI, 0.19-0.80), az összhálózás viszont nem változott szignifikánsan (OR=0.76; 95% CI, 0.43-1.37). A kombinált végpont (halálozás+HF-hospitalizáció) szintén csökkenés mutatkozott (OR=0.47; 95% CI, 0.32-0.69). A másodlagos végpontok (NYHA-besorolás, 6MWT, LVEF, pVO₂, PGA, KCCQ, EQ-5D, MLHFQ, NT-proBNP, CRP) mindegyikén szignifikáns javulás mutatkozott.

A pivotális vizsgálatok evidencia-szintje az ESC szerint A típusú, az ACC/AHA szerint B-R szintű.

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1.Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A kérelem a nevezett termék áremelésére irányul, melynek mértéke XXX%. A kérelem részeként a korábban, a termék támogatásba vételekor már benyújtott teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzés került frissítésre,

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a támogatási kérelem 2.10-es pontjában szereplő, illetve a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzésben található termelői árak nem egyeznek meg: míg a kérelemben XXX Ft szerepel, addig az elemzésben XXX Ft látható.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az áremelés szempontjából a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés nem releváns. Egy eljárás árának az emelkedésével a terápia haszna nem változik, így az elemzésben számszerűsített többlet-egészségnyereség nem vehető figyelembe.

4.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A kérelemhez készült egészség-gazdaságtani elemzésben a Kérelmező frissítette a korábban már benyújtott teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzésének eredményeit a megemelt termelői árral. Az áremelés eredményeképp a jelenlegi, XXX Ft-os kiszorításenkénti termelői ár XXX Ft-tal XXX Ft-ra emelkedne, mely a termelői ár arányában XXX%-os emelkedést jelent. Az áremelést, illetve annak mértékét a Kérelmező nem indokolta.

Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképp megjegyzi, hogy a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzésben a korábbiakhoz képest egyedül a termelői ár változott, minden egyéb paraméter változatlan maradt.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Ferinject 50 mg vas/ml oldatos injekció vagy infúzió 500 mg készítmény jelenleg érvényes árszintje a 2022. január 1-i finanszírozási kezdőnapkal állt elő, így az áremelésre irányuló kérelem benyújtásáig valamivel több, mint egy hónap telt el. Fontos megjegyezni ugyanakkor, hogy a jelenlegi árszintet eredményező, azaz az ezt megelőző támogatási kérelmet a Kérelmező 2020. márciusában nyújtotta be.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A XXX%-os áremelést követően a készítmény termelői ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik, míg a bruttó fogyasztói ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra. A jelen finanszírozási technika mellett, illetve az áremelés eredményeképp a beteg által fizetendő térítési díj kiszorításenként XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne, ami XXX Ft emelkedést jelent.

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

4.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

Az áremelés szempontjából a benyújtott teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzés (és az abban szereplő komparátor) nem releváns, többlet-egészségnyereség keletkezése nem várható a kérelem támogatásával. Az áremelés szempontjából releváns összehasonlítási alapot a jelenlegi (áremelés nélküli) helyzet jelentette volna.

Eltérés található a támogatási kérelem 2.10-es pontjában szereplő kérelmezett termelői ár, és az elemzésben, illetve a benyújtott egészség-gazdaságtani modellben szereplő ár között.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszámra, illetve a várt ampullaforgalomra vonatkozó becslését a korábbi, a hatóanyag támogatásba vételére irányuló elemzésre alapozta. Ez alapján 1 929, 3 375, 4 821, 6 267 beteggel számolva, betegenként és évenként 2 ampulla felhasználását feltételezve 3 858, 6 750, 9 642, 12 534 ampulla felhasználása várható.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A jelenlegi, illetve a kérelmezett áremelést és a betegenként, évente két ampulla felhasználását figyelembe véve, a jelenlegi terápiás költség bruttó fogyasztói áron XXX Ft, míg az áremelés figyelembe vételével XXX Ft lenne.

5.3. Költségvetési hatás

A kasszahatás elemzésekor a Kérelmező a publikusan elérhető árinformációk, valamint a becsült beteg- és ampullaforgalom alapján, a gyógyszerköltségek változása esetén várható bruttó költségvetési hatást mutatta be. A Főosztály kiegészítette a Kérelmező számításait az áremelés nettó költségvetési hatására vonatkozó becsléssel (lásd 1. táblázat). Az elvégzett elemzés alapján 4 évre összesen XXX millió Ft-ra becsülhető az áremelés jelentette többlet-támogatási kiáramlás, míg a beteg által fizetendő térítési díjak összesen XXX millió Ft-tal emelkednének.

1. táblázat: Nettó támogatási kiáramlás az áremelés miatt

Év	Ampullaforgalom	Bruttó forgalom (jelenlegi ár)	Bruttó forgalom (kérelmezett ár)	Nettó támogatás- kiáramlás (70%-os intenzitás)
1.	3 858 db	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
2.	6 750 db	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
3.	9 642 db	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
4.	12 534 db	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott kérelem alapján

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. Orvosszakmai limitációk

Hosszú távú eredmények nem állnak rendelkezésre. Nem értékelték külön az egyes végpontokat az anaemiás és nem-anaemiás betegeknél. Nem vizsgálták a megtartott EF-melletti vaskezelés hatását.

A metaanalízis összetett végpontjainak változása a hospitalizáció csökkenéséből ered, a mortalitási arány nem különbözik szignifikánsan a két csoportban.

A klinikai vizsgálatok maszkolási módszere nem volt megfelelő.

A termék piacról való kivonulása esetén alternatív készítmény nem áll rendelkezésre.

6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az áremelés szempontjából a benyújtott teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzés (és az abban szereplő komparátor) nem releváns, többlet-egészségnyereség keletkezése nem várható a kérelem támogatásával. Az áremelés szempontjából releváns összehasonlítási alapot a jelenlegi (áremelés nélküli) helyzet jelentette volna.

Eltérés található a támogatási kérelem 2.10-es pontjában szereplő kérelmezett termelői ár, és az elemzésben, illetve a benyújtott egészség-gazdaságtani modellben szereplő ár között.

7. Nemzetközi kitekintés

Nem azonosítható olyan nemzetközi HTA-értékelés, melyben a kérelem tárgyát képező készítményt vagy annak hatóanyagát jelen indikációban értékelték volna.

8. Konklúzió

A Kérelmező – az orvosszakmai részt tekintve- érdemi változtatás nélkül adta be korábbi (TéF/44/20 regisztrációs számon előzőleg értékelt) beadványát. A megelőző értékelés óta új szakmai ajánlást és releváns klinikai vizsgálati eredményt nem publikáltak. A kérelmezett indikációban jelenleg a vas (III)-karboximaltóz az egyetlen intravénásan beadható hatóanyag, melynek hatásossága klinikai vizsgálattal alátámasztott.

A benyújtott társadalombiztosítási támogatási kérelem áremelésre irányul. A kérelem támogatása a technológia hatásosságának tekintetében nem jelentene változást. A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a Ferinject készítmény **költséghatékonysága a finanszírozó számára kedvezőtlenebbé válna**. Az áremelés a támogatási technikával összefüggésben a beteg által fizetendő térítési díjat is érinti.

A Főosztály becslése szerint az áremelést követően a Ferinject készítmény jelenleg kérelmezett áremelése az első négy évben XXX millió Ft-os többletköltséget jelentene a finanszírozó számára, valamint XXX millió Ft-os többletköltséget a betegek számára.

¹ Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48

² Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al, CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* Aug 31, 2014 doi:10.1093/eurheartj/ehu385

³ van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al.; EFFECT-HF Investigators. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017 Oct 10;136(15):1374-1383. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.

⁴ Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan;20(1):125-133.

⁵ Zhou X, Xu W, Xu Y, Qian Z. Iron Supplementation Improves Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure. *Am J Med*. 2019;132(8):955-963.