

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Enerzair Breezhaler 114/46/136 mcg inhalációs por kemény kapszulában 30x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **átlag alatti, illetve emelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton:

Eü90 3/a.

Asthma bronchiale kezelésére a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrendek alapján.

A készítmény hatóanyagai az **R03AL12** ATC-kódon kombinációként nyilvántartott indakaterol, glikopirrónium-bromid és mometazon-fuorát (MF-IND-GLY). Az indakaterol-glikopirrónium kombináció jelenleg az Eü90 3/b. ponton emelt támogatásban részesül, a mometazon-fuorát tüdőgyógyászati indikációban nem támogatott.

Az **Enerzair Breezhaler 114/46/136 mcg inhalációs por kemény kapszulában 30x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Az Enerzair Breezhaler az asztma fenntartó kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknél nem alakul ki megfelelő kontroll egy hosszú hatású béta-2-agonista és egy inhalációs kortikoszteroid nagy dózisének fenntartó kombinációjával, akiknek az asztma exacerbációja alakult ki az előző évben egyszer vagy többször.

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
A GINA*-irányelv szerinti 5. lépcsőre besorolt felnőtt asztmás betegek.	Enerzair Breezhaler 114/46/136 mcg inhalációs por, napi 1x1 adagolásban	A kérelemben megjelölt komparátor a magas dózisé szalmeterol-flutikazon (-tiotropium) kezelés; az előbbi két hatóanyag a kérelmezett ponton, az utóbbi a 3/b. ponton támogatott.	FEV ₁ -érték változása (baseline-hoz képest a 26. és az 52. héten), AQLQ, ACQ-7-pontszámok** változása, egyéb légzési paraméterek (PEF, FVC, FEV _{25-75%}) változása

Forrás: Ték saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

*Global Initiative for Asthma

**Asthma Quality of Life Questionnaire, Asthma Control Questionnaire

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Súlyos asztmában nagy dózisú inhalációs kortikoszteroidok (ICS), szisztémás kortikoszteroidok (SCS), hosszú hatású β_2 -agonisták (LABA), ultrahosszú hatású β_2 -agonisták (ultra-LABA), hosszú hatású muszkarin-antagonisták (LAMA), leukotrién-antagonisták (LTRA), xantinszármazékok (XTN), valamint biológiai terápiás készítmények (anti-IgE, anti-IL5/IL5R, anti-IL4) különböző kombinációi alkalmazhatók, a kombinációs lehetőségeket az egyes irányelvek rögzítik.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg emelt támogatással monoterápiaként elérhető ICS-, LABA-, LTRA-hatóanyagú, kombinációban ICS+LABA-, illetve ICS+ultra-LABA-hatóanyagú kezelés. Monoterápiaként, támogatás nélkül LAMA is elérhető a kérelmezett indikációban.

Az Eü100 28., valamint az Eü100 66. ponton kiemelt támogatással érhető el az IgE-gátló és az IL5/IL5R-gátló készítmények.

Fontos megjegyezni, hogy a kérelmezett tripla összetétel (ICS+ultra-LABA+LAMA) az EÜ90 3/b. ponton emelt támogatás mellett COPD-indikációban elérhető, bár a készítmény alkalmazási előiratában az asztma nem szerepel. A kérelmezett indikációban hivatalosan is alkalmazható tripla kombináció az ICS+LABA+LAMA összetételben érhető el a 3/b. ponton.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a magas dózisú szalmeterol-flutikazon (SAL-FLU), illetve a magas dózisú szalmeterol-flutikazon-tiotrópium (SAL-FLU+TIO) kezelés a komparátor terápia.

A kérelmező a szalmeterol-flutikazon kombináció kiválasztását a jelenleg támogatott ICS+LABA kombinációk közül a kérelmezett készítmény klinikai vizsgálataira alapozta. Bár a hazai irányelv, valamint a finanszírozási eljárásrend sem tesz különbséget a LABA- és az ultra-LABA-hatóanyagok között, szakmailag előnyösebb lett volna a szintén támogatott vilanterol-flutikazon kombinációt (tiotropiummal kiegészítve) bemutatni.

A hazai támogatási rendbe jelenleg nem illeszthető, de szakmailag szintén releváns, a 3/b. ponton támogatott tripla kombinációk bemutatása szintén a hazai társadalombiztosítási döntés-előkészítés szempontjából koherensebb elemzést eredményezett volna.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia a betegség tüneteit csökkenti. A beteg állapotában javulás érhető el.

A kérelmezett készítmény hatásosságát egy 52 hetes, kettősvak, randomizált, aktív kontrollált, 3092 fős fázis 3 vizsgálatban (IRIDIUM-study) vizsgálták. A kérelmezett MF-IND-GLY kombináció mind közepes, mind nagy dózisban szignifikánsan javította az elsődleges végpontként megjelölt FEV₁-értéket (a 26., ill. az 52. héten, baseline-hoz viszonyítva) a közepes és nagy dózisú MF-IND és a nagy dózisú SAL-FLU kombinációkhoz képest egyaránt. Az ACQ7-pontszám klinikailag jelentős mértékben javult, az exacerbációk száma csökkent a vizsgálati karon.

A 24 hetes, multicentrikus, részben vak, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollált, fázis 3b „ARGON”-vizsgálatban a kérelmezett kombináció non-inferiornak bizonyult a nagy dózisú SAL-FLU+TIO kombinációval szemben az AQLQ-pontszámok változását értékelve.

4.2. Relatív hatásosság

A kérelmezett kombinációval egyéb relatív hatásossági vizsgálat (még) nem készült.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A GINA 2020-as irányelve a 4. lépcsőtől kezdve ajánlja LAMA (tiotropium) alkalmazását. Hazai szakmai irányelvünk szintén a 4. lépcsőtől kezdve, valamint COPD-vel kevert asztmában ajánlja a hosszú hatású antikolinerg szerek alkalmazását.

Az asztma diagnosztikájáról és kezeléséről szóló finanszírozási eljárásrend a LAMA-hatóanyagcsoportot, valamint a mometazont nem tartalmazza.

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, melyben az indakaterol/glikopirronium-bromid/mometazon-furoát (MF-IND-GLY) terápia alapesetben magas dózisú szalmeterol-flutikazon (SAL-FLU), illetve magas dózisú szalmeterol-flutikazon + tiotropium (SAL-FLU+TIO) kombinációs terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 hetes ciklusokban 20 éves időtávval, tehát a betegkör kiinduló átlag életkorát figyelembe véve, annak 71. életévéig számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő IRIDIUM-vizsgálat és az ARGON-vizsgálat alapján készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az MF-IND-GLY-t és a SAL-FLU-val összevető IRIDIUM-vizsgálatból és az MF-IND-GLY-t és SAL-FLU+TIO-val összevető ARGON-vizsgálatból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatokból 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 MF-IND-GLY terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a SF komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon, így az MF-IND-GLY terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. Az SAL-FLU komparátorral szemben szintén többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) viszont alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) prognosztizál a modell, amely szerint így a kérelmezett termék szigorúan domináns a SAL-FLU +TIO komparátorral szemben (XXX Ft/QALY).

Az IND/GLY/MF terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az exacerbációmentes időszakokban tapasztalt magasabb életminőség; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a fenntartó gyógyszeres kezelés 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 az MF-IND-GLY terápia esetében az 1., 2., és 3. év végére 1 814, 2 903, 4 354 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Enerzair Breezhaler listaáron számított kiszárazásonkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft, mely úgy jön ki, hogy a modell 1 000 pácienssel számol és csak a támogatási összeggel nem pedig a teljes bruttó fogyasztói árral. A kérelmezett termék éves kúraköltsége XXX Ft. A komparátor SAL-FLU és SAL-FLU+TIO terápiák esetén nincsen egydarab egyértelmű termék így a kérelmező a költséget a jelenleg támogatott kezelések árának forgalmi részesedés szerint súlyozott átlagaként adja meg, amely költsége évente XXX Ft és XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, az MF-IND-GLY terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX millió Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben. A SF és SAL-FLU+TIO komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX millió Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A kombináció hatóanyagaival többéves klinikai tapasztalat áll rendelkezésre, az egy eszközből történő bevitel az adherenciát nagy valószínűséggel növeli, így a készítmény támogatásban elfoglalt helye kérdéses.

A kérelmező részéről a szakmailag komparátornak tekinthető, COPD-ben már támogatott hármas kombinációk komparátorként történő bemutatása javasolt.

A finanszírozó részéről megfontolandó a finanszírozási eljárásrend rendezése, irányelvekhez illesztése: a LAMA-csoport támogatásba vétele, esetleg az ultra-LABA-csoport külön definiálása.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A benyújtott elemzés két megemlíthető limitációval rendelkezik. Először is a komparátorokat csak egy a forgalom által súlyozott átlagáron mutatja be. Így a Kérelmező nem mutatja be a gyógyszerkészítmény költség hatékonyságát a potenciális komparátorként Magyarországon jelenleg elérhető legolcsóbb alternatívával (Fluzalto Airmaster és a Fluzalto Airmaster+ Braltus) szemben. Ezen kívül a benyújtott probabilisztikus érzékenységi vizsgálatban található hibák javítása után megismételt vizsgálat az elemzésben bemutatottnál nagyobb bizonytalanságot mutat az egészségnyereségben.

8. Nemzetközi kitekintés

A készítményt értékelő külföldi HTA-irodák közül a CADTH a megfelelő klinikai feltételek teljesülése mellett támogatja a készítmény alkalmazását, az IQWiG nem állapított meg hozzáadott értéket.

9. Konklúzió

A kombináció hatóanyagaival többéves klinikai tapasztalat áll rendelkezésre, az egy eszközből történő bevitel az adherenciát nagy valószínűséggel növeli.

A készítmény támogatásban elfoglalt helyével kapcsolatosan felmerülő kérdésekre a már támogatott tripla kombinációk komparátorként történő bemutatása, illetve a finanszírozási környezet rendezése adhat választ.

A bemutatott egészség-gazdaságtani elemzés alapján megállapítható, hogy a MF-IND-GLY terápia bizonytalan nagyságú többlet-egészségnyereséget biztosít, miközben kismértékű költség növekedést jelent a SAL-FLU kezelések esetén és kismértékű megtakarítást a SAL-FLU kezelésekkel szemben. Az alapesetben vizsgált költséghatékonysági arányszám az érvényes hazai küszöbérték alatt van mindegyik esetben.

Az egészség-gazdaságtani modell (és ennél fogva az erre alapozott egészség-gazdaságtani elemzés) döntés-előkészítési célú felhasználását pontatlanságok nehezítik, melyek az érzékenységvizsgálatokkal, hasznossági súlyszámokkal és a komparátorválasztással kapcsolatosak.