

Nyilvános összefoglaló

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Colomycin 2 000 000 NE por oldatos injekcióhoz, infúzióhoz vagy inhalációs oldathoz 10x** készítmény áremelésére irányul.

A készítmény hatóanyaga a **J01XB01** ATC kódú **kolisztimetát-nátrium**, mely **jelenleg támogatott**.

A Colomycin 2 000 000 NE por oldatos injekcióhoz, infúzióhoz vagy inhalációs oldathoz 10x készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül:**

- **normatív 0%,**
- **kiemelt indikációhoz kötött (EÜ100 9/b: Cisztás fibrózis (mucoviscidosis) dokumentált középsúlyos és súlyos tüdőmanifestáció esetei)**
- **közgyógyellátás keretén belül is elérhető.**

A Colomycin 2 000 000 NE por oldatos injekcióhoz, infúzióhoz vagy inhalációs oldathoz 10x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Az intravénásan alkalmazott Colomycin kisselektálódott aerob Gram negatív patogének által okozott súlyos fertőzések kezelésére javallott olyan felnőtteknél és gyermekeknél – beleértve az újszülötteket is – akiknél a kezelési lehetőségek korlátozottak.

Az inhalációban alkalmazott Colomycin cisztikus fibrosisban szenvedő felnőtt és gyermek betegeknél a Pseudomonas aeruginosa által okozott krónikus pulmonalis fertőzések kezelésére is javallott.”

1 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

1.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az UpToDate szakértői portál mikrobiológiai összefoglalója alapján a kolisztin elsősorban a multidrog-rezisztens *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* és *Acinetobacter baumannii* fertőzések ellen ajánlott. Egy összefoglaló alapján az inhalált kolisztin a cisztás fibrózisban szenvedő betegeknél a *Pseudomonas aeruginosa* okozta pulmonalis fertőzések kezelésére ajánlott. Egy másik összefoglaló alapján a cisztás fibrózisban szenvedő betegeknél a *P. aeruginosa* okozta pulmonalis fertőzések kezelésére az intravénás adagolású kolisztint β -laktám antibiotikumokkal kombinációban ajánlják. Azonosítottunk egy összefoglalót, mely szerint *Acinetobacter* spp. okozta fertőzések másodvonalas kezelésére javasolják a kolisztin terápiát. Egy összefoglaló alapján karbapenem-rezisztens *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* és egyéb *Enterobacterales*-ek okozta súlyos fertőzések kezelésére abban az esetben ajánlott a kezelés részeként a kolisztin hatóanyag tartalmú terápia (tigeciklin, eravaciklin, aminoglikozidok vagy fluorokinolonokkal kombinálva), ha a standard spektrumú és az újabb, széles spektrumú antibakteriális szerek nem alkalmazhatók.

1.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A NEAK publikus gyógyszerterozse alapján normatív 0%-os, illetve kiemelt indikációhoz kötött (EÜ100 9/b) támogatás, valamint közgyógyellátás terhére az alábbi kolisztimetát-nátrium hatóanyag tartalmú készítmény érhető el:

- Colobreath 1 662 500 NE inhalációs por kemény kapszulában.

Az NNGYK gyógyszeradatbázisa alapján az engedélyezett készítmények között szerepel a *Colomycin 1 000 000 NE por oldatos injekcióhoz, infúzióhoz vagy inhalációs oldathoz* nevű készítmény, mely a NEAK publikus gyógyszerterozse alapján nem rendelkezik társadalombiztosítási támogatással.

A termékkel kapcsolatban hiányjelenség nem azonosítható, a kontingens engedélyt kapott készítmények listáján 2023-ban és 2024-ben nem szerepel kolisztimetát-nátrium hatóanyag tartalmú készítmény.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a készítmény piacról történő kivonulása esetén **intravénás alkalmazásra** nem állna rendelkezésre támogatott kolisztimetát-nátrium hatóanyag tartalmú készítmény.

2 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

2.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján:

Hatásmechanizmus

„A kolisztin a polimixin csoportba tartozó ciklikus polipeptid anibakteriális szer. A polimixinek a sejtmembrán károsítása révén hatnak, és a létrejövő fiziológiai hatás letális a baktériumokra. A polimixinek szelektív hatásúak a hidrofób külső membránnal rendelkező aerob Gram negatív baktériumokra nézve.”

Alkalmazás módja

„Szisztémás kezelés

A Colomycint intravénásan kell beadni lassú infúzióban, 30–60 perc alatt.

Teljes beültetett vénás eszközzel (TIVAD) ellátott betegek nagyobb adag – legfeljebb 2 MNE/10 ml – bólus injekciót tolerálhatnak, amelyet legalább 5 perces időtartam alatt adnak be.

A kolisztimetát nátrium vizes oldatban a hatóanyaggá, kolisztinné hidrolizálódik. A dózis előkészítésénél, különösen, ha több injekciós üveget kell használni, a szükséges adag feloldását szigorúan aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Inhalációs alkalmazás

Inhalációs alkalmazásra.

Megfelelő porlasztók a többször használatos fűvóka jet porlasztók – mint a PARI LC PLUS vagy a PARI LC SPRINT, amelyek megfelelő kompresszorral alkalmazhatók – és a membrán (más néven eFlow rapid) porlasztók.

A Colomycin 1 000 000 NE kizárólag a fent említett porlasztásra alkalmas készülékben történő használatra javasolt.”

Dozírozás

„Szisztémás kezelés

A következő adagolási javaslatok kritikus állapotú betegek korlátozott populációs farmakokinetikai adatai alapján kerültek megadásra:

Felnőttek és serdülők

A fenntartó dózis napi 9 millió nemzetközi egység (MNE), 2-3 adagra elosztva.

Kritikus állapotú betegeknél 9 MNE telítő dózis alkalmazandó.

Az első fenntartó adag alkalmazásáig szükséges legmegfelelőbb időintervallumot nem állapították meg.

A kísérleti modellek szerint jó veseműködésű betegnél bizonyos esetekben a telítő és a fenntartó dózis legfeljebb 12 MNE ig emelhető. Az ilyen dózissal kapcsolatos klinikai tapasztalatok azonban igen korlátozottak, és a biztonságosság nem igazolt.

A telítő dózis alkalmazható normál és károsodott vesefunkciójú beteg esetén, beleértve a vesepótló kezelésen részesülőket is.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban dózismódosítás szükséges, de károsodott veseműködésű betegek esetében nagyon korlátozottan állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

A következő dózismódosítás javaslatok irányadóak.

A dóziscsökkentés azoknál a betegeknél javasolt, akiknek a kreatinin-clearance-e <50 ml/perc: napi kétszeri adagolás javasolt.

Kreatinin-clearance	Napi dózis
< 50-30	5,5-7,5 MNE
<30-10	4,5-5,5 MNE
<10	3,5 MNE

MNE = millió NE

Gyermekek és serdülők

Gyermekek esetében az adagolási protokollra vonatkozó adatok erősen korlátozottak. Az adag kiválasztásánál figyelembe kell venni a vese érettségi fokát. Az adagolásnál a zsírtmentes testtömeget kell alapul venni.

40 kg vagy az alatti testtömegű gyermekek

75 000-150 000 NE/ttkg/nap 3 adagra osztva.

40 kg feletti testtömegű gyermek esetében a felnőttek számára javasolt dózisajánlásokat kell figyelembe venni.

Cisztikus fibrózisban szenvedő gyermekeknél >150 000 NE/ttkg/napi dózis alkalmazásáról számoltak be.

Kritikus állapotú gyermekekre vonatkozóan a telítő dózis nagyságáról nincsen adat.

Károsodott vesefunkciójú gyermekek esetében dózisajánlásokat nem állapítottak meg.

Intrathecalis és intraventricularis alkalmazás

A korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján felnőtteknél az alábbi adag javasolt:

Intraventricularis alkalmazás: 125 000 NE/nap

Az intrathecalisan beadott dózisok nem haladhatják meg az intraventricularis alkalmazáshoz ajánlott dózisokat.

Gyermekek esetében az intrathecalis és intraventricularis alkalmazásokra vonatkozóan nem adhatók specifikus adagolási ajánlások.

Aeroszol inhaláció

Az adagolás az állapot súlyossága és a klinikai válasz alapján módosítható.

Ajánlott adagolási tartomány:

Inhalációs alkalmazás

Felnőttek, serdülők és 2 éves vagy annál idősebb gyermekek

1 2 MNE naponta két vagy három alkalommal (naponta legfeljebb 6 MNE)

Gyermekek, 2 éves kor alatt

0,5 1 MNE naponta kétszer (naponta legfeljebb 2 MNE)

Be kell tartani a kezelési rendre, többek között a kezelés időtartamára, ismétlődésére és egyéb antibakteriális szerekkel történő egyidejű alkalmazására vonatkozó releváns klinikai irányelveket.”

A hatásosságot és a biztonságosságot jellemző legfontosabb információk

A kérelmezett technológia hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban nem merült fel új információ.

2.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

Az **Infectious Diseases Society of America (IDSA)** 2023-as irányelve alapján antibiotikum rezisztens aerob Gram negatív baktériumok (például karbapenem-rezisztens *Enterobacterales*-ek) okozta fertőzések kezelésére normális vese és májfunkció esetén a kolisztin cystitis alternatív terápiájára ajánlott.

A **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** 2017-es irányelve alapján cisztás fibrózisban szenvedő betegek *Pseudomonas aureginosa* okozta fertőzésének elsővonalas kezelésére, ha klinikailag jól van a beteg *per os* vagy intravénás antibiotikum kezelés ajánlott, inhalált antibiotikummal kombinálva. Ha a fenti kezelés nem vezet eredményre, akkor tartós inhalációs antibiotikum kezelés ajánlott. Első választásként javasolt a kolisztin.

A **The UK Cystic Fibrosis Trust** 2004-es irányelve alapján cisztás fibrózisban szenvedő betegek *Pseudomonas aureginosa* okozta fertőzésének elsővonalas kezelésére inhalált kolisztin és *per os* ciprofloxacín ajánlott.

3 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

3.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A benyújtott áremelésre irányuló támogatási kérelem részeként különálló egészség-gazdaságtani elemzés nem készült, a Kérelmező a jelenlegi, illetve az áremeléssel előálló, bruttó fogyasztói számított doboz árát vetette össze colostin jelenleg elérhető készítményeivel.

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.

3.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzés bemeneti adatait a Kérelmező publikus finanszírozói nyilvántartásokból és a vizsgált készítmény alkalmazási előírásából származtatta. A kérelem áremelésre irányul, így ezzel összhangban az egészségi állapot változására vonatkozó információt az elemzés nem tartalmaz.

3.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a Colomycin készítmény termelői árának 13 525 Ft-ról XXX Ft-ra emelését kérelmezi. A kért XXX%-os áremelést követően a készítmény bruttó fogyasztói ára 15 866 Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik.

A Kérelmező az áremelést a termelés gazdaságilag nem fenttartható voltával indokolta.

Az áremelés eredményeképp a Colomycin készítmény bruttó fogyasztói áron számított napi terápiás költsége 2 380 Ft-ról 3 379 Ft-ra emelkedne.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a gyógyszer befogadása (2005) óta a KSH által mért fogyasztói árinfláció mértéke 131,51% volt, amely szignifikánsan alacsonyabb a kérelmezett áremelésnél.

4 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

4.1 Becsült betegszám

A Kérelmező 2023. évi forgalmi adatok alapján becsülte a Colomycin készítmény várható forgalmát, mely 2 347 doboz.

1. táblázat: A colistin hatóanyagú készítmények forgalma, 2020-2023

	2020	2021	2022	2023
Colobreathe 1 662 500 NE inhalációs por kemény kapszulában	211	219	221	218
Colomycin 1 000 000 NE por oldatos injekcióhoz, infúzióhoz vagy inhalációs oldathoz	3 103	2 063	1 818	0
Colomycin 2 000 000 NE por oldatos injekcióhoz, infúzióhoz vagy inhalációs oldathoz	960	1 425	1 425	2 347

Forrás: TéF saját szerkesztés a NEAK Gyógyszerforgalmi adatai alapján

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a colistin hatóanyagú készítmények piaca az utóbbi években viszonylag stabil forgalmú volt. Támogatási kategória tekintetében a kiemelt jogcímen megjelenő forgalom meghatározó, ugyanakkor a teljes piac forgalmának 73,75%-át teszi ki a közgyógyellátás keretében kiváltott colistin hatóanyagú készítmények részesedése.

4.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A készítmény (áremeléssel és áremelés nélküli) terápiás költségeinek jellemzése napi terápiás költségen tehető meg. Az összevetésben kiegészítésképp szerepeltetjük a többi colistin hatóanyagú készítményt is.

4.3 Költségvetési hatás

A Kérelmező összegzett becslése alapján a Colomycin készítmény esetén összesen, listaáron, változatlan forgalom mellett évente XXX Ft lenne az áremelés költségvetési hatása. A nettó költségvetési hatás döntő mértékben a kiemelt-közgyógy jogcímen koncentrálódik.

5 A benyújtott elemzés limitációi

5.1 Orvosszakmai limitációk

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a készítmény piacról történő kivonulása esetén **intravénás alkalmazásra** nem állna rendelkezésre támogatott kolisztimetát-nátrium hatóanyag tartalmú készítmény. Egyebekben érdemi orvosszakmai limitáció nem azonosítható.

5.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály nem azonosított olyan egészség-gazdaságtani limitációt, ami befolyásolná az elemzés eredményeit, vagy az abból levonható következtetéseket.

6 Nemzetközi kitekintés

A francia **HAS** 2019-ben kiadott állásfoglalásai alapján a vizsgált kolisztimetát-nátrium hatóanyag tartalmú készítmények egészségügyi ellátásban betöltött szerepük fontos (*important*), klinikai többletelőnyt nem nyújtanak (*absence*, ASMR: 5).

7 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 Colomycin készítmény alkalmazása a rutin klinikai gyakorlat része.

A benyújtott kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező a Colomycin készítmények 74%-os (6 086 Ft-os) áremelését főként a termelés gazdaságosságával 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 Colomycin készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. A kérelem támogatása egyértelműen támogatás-kiáramlást jelent a finanszírozó számára, és a támogatási technika miatt azonos összegű beteg által fizetendő térítési díjakhoz vezet.