

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Aectura Breezhaler 125 mcg /127,5 mcg és 125 mcg /260 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 **R03AK14** ATC-kódon kombinációként nyilvántartott indakaterol és mometazon-furoát. Az indakaterol önmagában, valamint glikopirróniummal kombinációban jelenleg az Eü90 3/b. ponton emelt támogatásban részesül, a mometazon-furoát tüdőgyógyászati indikációban nem támogatott. Az indakaterol-glikopirrónium-mometazon hármas kombináció támogatási kérelme az Eü90 3/a. ponton elbírálás alatt áll.

Az **Aectura Breezhaler 125 mcg/127,5 mcg inhalációs por kemény kapszulában 30x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Az Aectura Breezhaler az asztma fenntartó kezelésére javasolt olyan felnőtteknél és legalább 12 éves és ennél idősebb serdülőknél, akiknél nem megfelelő az asztma-kontroll inhalációs kortikoszteroidokkal és inhalációs rövid hatású β_2 -agonistákkal kezelve.

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

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
A GINA*-irányelv szerinti 3-4. lépcsőre besorolt asztmás betegek.	Aectura Breezhaler 125 mcg/127,5 mcg inhalációs por, napi 1x1 adagolásban	A kérelemben megjelölt komparátor a magas dózisú szalmeterol-flutikazon kezelés, melynek mindkét hatóanyaga támogatott a kérelmezett ponton.	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%})

Forrás: TéF 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

Közepes-középsúlyos asztmában (GINA 3-4. lépcső) fenntartó kezelésre a szakmai irányelvek szerint inhalációs kortikoszteroidok (ICS), hosszú hatású β_2 -agonisták (LABA), ultrahosszú hatású β_2 -agonisták (ultra-LABA), leukotrién-antagonisták (LTRA), valamint xantinszármazékok (XTN) alkalmazása javasolt.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg emelt támogatással monoterápiaként ICS-, LABA-, LTRA-hatóanyagú, kombinációban számos ICS+LABA-, illetve ICS+ultra-LABA-hatóanyagú kezelés érhető el az Eü90 3/a. ponton.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a magas dózisú szalmeterol-flutikazon kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező pivotális vizsgálaton alapuló komparátorválasztása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, azonban nem teljeskörű. A kérelmezett támogatási ponton a komparátor kombináción kívül még három ICS+LABA (napi 2x) és egy, a kérelmezett készítményhez hasonlóan napi 1x adagolású ICS+ultra-LABA készítmény támogatott – ezen készítmények mindegyike komparátorként értelmezendő.

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, 2216 fős fázis 3 vizsgálatban (PALLADIUM-study) vizsgálták. A kérelmezett MF-IND 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-monoterápiához képest.

Fontos kiemelni, hogy a MF-IND kombináció az elemzés komparátorának választott nagy dózisú FLU-SAL kombinációhoz képes non-inferiornak bizonyult a FEV₁-érték változását tekintve (a 26., ill. az 52. héten, baseline-hoz viszonyítva). Az ACQ-7-érték változása, valamint az ACQ-7 szerint klinikailag releváns mértékű javulást elérők aránya szintén megegyezett a két említett csoportban. A reggeli és esti csúcsáramlás-értékek (PEF) a MF-IND vizsgálati csoportban szignifikánsan nagyobb javulást mutattak a nagy dózisú FLU-SAL kombinációval összehasonlítva.

4.2. Relatív hatásosság

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

4.3. Irányelvek ajánlásai

A GINA 2020-as irányelve (és ezzel összhangban hazai szakmai irányelvünk) a 3. lépcsőtől kezdve ajánlja az ICS+LABA kombináció alkalmazását.

Az asztma diagnosztikájáról és kezeléséről szóló finanszírozási eljárásrend a mometazont nem tartalmazza.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a nem kontrollált, középsúlyos, illetve súlyos asztmában szenvedő betegek kezelésében alkalmazandó közepes és magas dóziszú indakaterol/mometazon-furoát-terápia (MF-IND) költség-hatékonyságát vizsgálta a magas dóziszú szalmeterol/flutikazon-terápiával (FLU-SAL) szemben.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-hasznossági elemzés. A Kérelmező alapesetben 20 éves időtávon végezte az elemzést. A modell ciklushossza 4 hét. Az egy éven túli költségeket és hasznokat a Kérelmező 3,7%-os rátával diszkontálta. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező a vizsgált karokra vonatkozó hatásossági adatokat, valamint a felhasznált mindennapi asztma tünetekre vonatkozó hasznossági súlyokat a PALLADIUM klinikai vizsgálatból származtatta. A modellben az ellátási igény szerint megadott exacerbációk előfordulásának megoszlása a NEAK adatai alapján kerültek meghatározásra, míg az exacerbációk különböző típusaival kapcsolatos hasznosságcsökkenés Lloyd (2007) vizsgálatából származik.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során figyelembe vette a direkt gyógyszerköltségeket, valamint az exacerbációkhoz kapcsolódó költségeket. A gyógyszerköltségeket a PUPHA adatbázisból származnak, a kórházi kezelések költségét HBCS kódnak megfelelő súlyszámmal kalkulálta a modell. A járóbeteg ellátás során felmerülő költségeket az OENO kód német pont forinttal súlyozott összege alapján számolja a modell.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A vizsgált 20 éves időtávon a közepes dóziszú MF-IND-terápia 0,09 értékkel magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft költségmegtakarítással járt a magas dóziszú FLU-SAL-terápiához képest. A Kérelmező által kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY. A modell alapján a magas dóziszú MF-IND-terápia 0,07 értékkel magasabb QALY-t

eredményezett és XXX Ft költségmegtakarítással járt a magas dózisú FLU-SAL-terápiához képest és a kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY.

Az MF-IND-terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a mindennapi asztma állapotban eltöltött idő és a kevesebb exacerbáció, a költség megtakarítás forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés költsége, ugyanakkor megtakarítások várhatóak az elkerült exacerbációk következtében is.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente 49 200 fő. A kérelmezett terapia piaci részesedésszerzését 5,5% - 12,1% - 17,6%-nak határozta meg. Ez az alapján a bevonható betegek számát 2 696 – 5 975 – 8 668 főre becsülte a befogadást követő 3 évben.

A Kérelmező a kérelmezett készítmény egyes hatáserősségeinek várható megoszlását a közepes dózisú MF-IND esetében 81,9%-ra, míg a magas dózisú MF-IND esetében 18,1%-ra becsülte a finanszírozás első három évében.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A nem kontrollált, közepsúlyos, illetve súlyos asztma kezelésében alkalmazandó MF-IND-terápia alkalmazási előírás alapján javasolt egy kapszula belégzése naponta egyszer. A kérelmezett készítmény termelői ára XXX Ft, bruttó fogyasztói ára XXX Ft. Ez alapján egy beteg első éves terápiás költsége XXX Ft. A bruttó fogyasztói áron számolt finanszírozót terhelő költség a 90%-os kérelmezett támogatás esetén XXX Ft, így az éves finanszírozási költség XXX Ft egy beteg esetén.

A Kérelmező az elemzés során a közepes, valamint magas dózisban adott ICS/LABA kombinációs kezeléseket vette figyelembe és a forgalommal súlyozott átlaggal kalkulált. Ez alapján a közepes dózisú ICS/LABA készítmények súlyozott éves terápiás költsége XXX Ft, míg a magas dózisú ICS/LABA készítmények esetében XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A kérelmezett készítmény éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft között alakul a befogadást követő 3 évben.

A jelenlegi piaci helyzethez viszonyítva a kérelmezett terapia éves nettó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft megtakarítást eredményez a befogadást követő 3 évben.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A PALLADIUM-vizsgálatban a résztvevők 70%-a már használt korábban kis dóziséű ICS+LABA kombinációt (tehát a 3. lépcső terápiaját), míg az alkalmazási előiratban egy kezelési lépcsővel lejjebből, az ICS+SABA (rohamoldó) kezelés hatástalansága esetén ajánlják a készítmény mindkét hatáserősségű kiserelését. (A klinikai vizsgálati populáció a nagyobb hatáserősségű kiserelés célcsoportjának feleltethető meg.)

A támogatással elérhető, komparátorként értelmezhető ICS+LABA kombinációk közül a kérelmező csak a FLU-SAL kombinációt mutatta be. A klinikai vizsgálatban a FLU-SAL kombináció csak a magas dóziséű MF-IND kombinációval került összehasonlításra.

Az egészség-gazdaságtani elemzés alapját képező PALLADIUM klinikai vizsgálatban nem végeztek összehasonlító statisztikai elemzést a közepes dóziséű MF-IND és a FLU-SAL kombináció esetén, így a vizsgálat nem tartalmaz információt a két terápia relatív hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan.

Szeretnénk kiemelni, hogy az egészség-gazdaságtani elemzés szempontjából lényeges, éves exacerbációs rátára vonatkozó eredmények a PALLADIUM klinikai vizsgálatban az egyes kezelési karok esetén bemutatásra kerültek, ugyanakkor a magas dóziséű MF-IND és FLU-SAL kombinációk között statisztikailag szignifikáns különbség nem mutatkozott, továbbá a közepes dóziséű MF-IND és magas dóziséű FLU-SAL terápiaik között nem végeztek összehasonlítást.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja, hogy a Kérelmező által bemutatott magas dóziséű FLU-SAL hatóanyagú készítményeken kívül elérhetőek egyéb LABA/ICS hatóanyagú kombinációs készítmények is, melyek az Eü90 3/a ponton támogatottak. A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet arra, hogy ezen készítmények egy része alacsonyabb költséggel rendelkezik, mint a kérelmezett készítmény.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi továbbá, hogy az egészség-gazdaságtani modellbe bevont populáció a PALLADIUM vizsgálatba bevont populációt veszi alapul, ahol a résztvevők hozzávetőlegesen 70%-a már korábban kis dóziséű ICS+LABA kombinációs kezelésben részesült, így az elemzésből levont következtetések is erre a populációra vonatkoznak.

8. Nemzetközi kitekintés

A készítmény támogatását a CADTH és az NCPE ajánlja.

A HAS értékelése szerint a már forgalomban lévő ICS+LABA-kombinációkhoz képest a kérelmezett készítmény nem jelent hozzáadott értéket, így a készítmény támogatását nem ajánlja.

Az SMC és a NICE kritikai értékelése 2021. májusában várható, az IQWiG a készítményt nem értékelte.

9. Konklúzió

A kombináció hatóanyagaival többéves klinikai tapasztalat áll rendelkezésre, hatásosságuk és biztonságosságuk bizonyított. A PALLADIUM klinikai vizsgálat eredményei alapján a magas dózisú mometazon-indakaterol kombináció non-inferioritása bizonyított a magas dózisú flutikazon-szalmeterol kombinációval szemben, ugyanakkor a közepes dózisú mometazon-indakaterol kombinációs kezelés esetén nem végeztek összehasonlító statisztikai elemzést a komparátorral szemben, így a vizsgálat nem tartalmaz információt a két terápia relatív hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan.

A benyújtott elemzés alapján a FLU-SAL hatóanyagú komparátorral szemben a technológia költséghatékonysága bizonyított, ugyanakkor figyelembe véve a fent leírt limitációkat, az így a bemutatott eredmények megítélése korlátokba ütközik.