

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Cufence 200 mg kemény kapszula, 100x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„A Wilson-kór kezelésére olyan felnőtteknél, serdülőknél és 5 éves vagy idősebb gyermekeknél, akik nem tolerálják a D-penicillamin-kezelést.”

A készítmény **hatóanyaga**, az A16AX12 ATC-kódú trientin-dihidroklorid, mely jelenleg nem támogatott.

A **Cufence** alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„A Cufence a Wilson-kór kezelésére javallott olyan felnőtteknél, serdülőknél és 5 éves vagy idősebb gyermekeknél, akik nem tolerálják a D-penicillamin-kezelést.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Wilson-kórban szenvedő, felnőtt és gyermek betegek (átlag életkor 20,90±1,47 év)	trientin-dihidroklorid	legjobb szupportív kezelés	éves mortalitási arány

Forrás: Téf saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A Wilson-kór kezelésének célja a réz-homeosztázis helyreállítása, mely a felszívódás csökkentésén és a kiválasztás fokozásán keresztül érhető el. A rézbevitel korlátozásának lehetséges módjai az étrendi korlátozásokat és fokozott cink bevitelt (cink-szulfát, cink-glukonát, cink-acetát) foglalják magukban. A szervezetbe került réz-ionok eliminációja kelát képző vegyületekkel fokozható, mint például D-penicillamin és a trientin különböző sói.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Magyarországon Wilson-kór indikációban nem érhető el támogatott gyógyszeres terápia. A betegek feltehetően egyedi méltányosság keretében részesülnek trientin-dihidroklorid kezelésben.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező komparátorként a legjobb szupportív kezelést (BSC) jelölte meg.

A BSC-t alkotó terápiáknak a nem kezelés és palliatív ellátás tekintették. Az egészség-gazdaságtani elemzésben becsült egészségnyereséget a trientin és BSC kezelések eltérő májtranszplantációs és halálozási arányából származtatták.

A Kérelmező a palliatív ellátás részeként a krónikus fekvőbeteg ellátást, otthoni hospice ellátást és az aktív ellátást nevezte meg.

A komparátorválasztás megfelelő, ugyanakkor nem tekinthető teljeskörűnek. A szakmai ajánlások alapján a kérelmezett indikációs körbe tartozó betegek jelentős része részesül farmakológiai kezelésben. Annak ellenére, hogy a trientin-tetrahidroklorid jelenleg mindössze egyedi méltányosság keretében férhető hozzá, célszerű lehet a két trientin só Szenárió elemzés keretében történő összehasonlítása.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A készítmény engedélyezésének alapját egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú retrospektív vizsgálat képezte, melyben a trientin-dihidroklorid hosszútávú hatásosságát és biztonságosságát értékelték olyan Wilson-kórban szenvedő betegek körében, akiket korábban d-penicillammal kezeltek. A vizsgálatba 1-90 éves személyeket vontak be (N=77), akik a korábbi d-penicillamin kezelést követően legalább 6 hónap időtartamban részesültek trientin terápiában. Elsődleges végpontot formálisan nem határoztak meg, a hatásosság értékelése során a máj- és neurológiai klinikai tünetek alakulását, illetve a réz tárolás és metabolizmus változását vizsgálták a kezelés 6., 12., 24., 36. és 48. hónapján. Az egyes végpontok értékelését egy 5 fokozatú skálán végezték el. Az utolsó adatrögzítés eredményei alapján a májbetegség tünetei összesen 38 betegnél (49,4%) javultak, 27 beteg (35,1%) tünetmentes volt, 8 beteg (10,4%) változatlan tünetekkel rendelkezett, 4 beteg (5,2%) állapota pedig romlott. A neurológiai tünetek összesen 11 betegnél (14,3%) javultak, 36 beteg (46,8%) tünetmentes volt, 28 betegnél (36,4%) a tünetek nem változtak, 2 betegnél (2,6%) pedig romlottak. A rézzel kapcsolatos paraméterekre vonatkozó adatok korlátozott információt szolgáltatottak a hatásossággal kapcsolatban, mivel az eredményeket összesen 10 betegnél lehetett értékelni (7 esetben csökkentést, 3-ban pedig növekedést rögzítettek).

A vizsgálat rendelkezik egy prospektív kiterjesztéssel, melybe összesen 51 beteget vontak be. Összességében a betegek 96,1%-ánál (95% CI: 86,8%, 98,9%) a 6. hónapban és 98%-ánál (95% CI: 89,7%, 99,7%) a 12. hónapban stabil májbetegséget észleltek. A vizsgálat során egyetlen betegnél sem volt szükség májátültetésre.

4.2. Relatív hatásosság

Egy retrospektív, egycentrumú kohorsz vizsgálatban értékelték a tetrahidroklorid (TETA 4HCL) só hatásosságát a dihidroklorid (TETA 2HCL) sóval szemben (Lariboisière study). Összesen 43 beteget vontak be, melyből 2 fő kapott kizárólag TETA 4HCL-t, 10 fő kapott mindkét sóból különböző kezelési szekvenciában és 31 fő kapott kizárólag TETA 2HCL-t. Az elsődleges végpont a Wilson-kór hepatikus és neurológiai tüneteinek alakulása volt a kezelést végző klinikusok által értékelve (javult/nem változott/romlott). Az elsődleges elemzésbe a legalább 12 hónapig kezelést kapó betegeket vonták be.

A TETA 4HCL (n=13) és a TETA 2HCL (n=44) kezelési csoportokban a hepatikus tünetek esetén rendre javulást mértek az esetek 23.1% és 29.6%-ában, változatlan tüneteket az esetek 76.9% és 65.9%-ában, illetve rosszabbodást az esetek 0.0% és 4.5%-ában. A neurológiai tünetek esetén továbbá rendre javulást figyeltek meg 30.8% és 27.3%, változatlan tüneteket 69.3% és 70.5%, illetve rosszabbodást 0.0% és 2.3% arányban. A további vizsgált paraméterek tekintetében (Kayser Fleischer gyűrűk, májfunkció és szérum réz-szint) a két kezelési kar között szignifikáns különbség szintén nem volt kimutatható. Egyik kezelési karon se jelentettek kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményt.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai adatok egy doktori értekezés részeként bemutatott retrospektív adatelemzésből, illetve szekunder adatforrásokból származnak. A kérelmezett hatóanyag és komparátora közötti relatív hatásosságra vonatkozó becslések naiv indirekt összevetésen alapulnak.

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 a Cufence terápia alapesetben a BSC kezeléssel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 éves ciklusokban 50 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a felnőtt és a gyermek betegcsoportra együttesen végezték el, a magyar betegek diagnóziskori átlagéletkorának megfelelő 21 éves kiinduló korról.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági és hasznossági adatai szekunder forrásokból, a kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a Cufence terápia esetében többlet-egészségnyereséget (17,55 QALY) és magasabb várható költségeket számszerűsít a BSC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 50 éves időtávon, így a Cufence terápia alapesetben számított ICER-e magasabb, mint a releváns küszöbérték. A Cufence

terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az elkerült májtranszplantáció és mortalitás; 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 jelenleg egyedi méltányosság keretében Cufence terápiában részesülő betegek száma alapján becsülte a kezelésbe vonható betegszámot, mely a befogadás évében 40, majd azt követően évente 60 fő (100%-os piaci részesedés mellett).

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Cufence listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, napi terápiás költsége a klinikai vizsgálatban megfigyelt átlagos 960 mg dózis esetén XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a Cufence terapia összegzett bruttó és nettó költségvetési hatása a klinikai vizsgálat átlagos dózisa mellett évi XXX Ft a befogadói döntést követő 4 évben.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A komparátorral szemben nem állnak rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálatból származó eredmények. Az egészség-gazdasági elemzésben az egyes készítmények relatív hatásosságának értékelése naiv indirekt összevetésen alapul.

A kérelemben szereplő állítások, miszerint a tetrahidroklorid sóval szemben nincs összehasonlító vizsgálat, illetve az európai irányelvek nem javasolják a tetrahidrokloridot, korrekcióra szorulnak. Egyrésztől azonosítható a két trientin sóval végzett klinikai vizsgálat, másrésztől a szakmai irányelvek a trientin kezelésre vonatkozó ajánlásaikban nem tesznek különbséget a két só között.

Továbbá a Kérelmező nem támasztotta alá azon állítását, miszerint a trientin-tetrahidroklorid kezelés csak abban az esetben jöhet szóba, amennyiben a trientin-dihidrokloridra alkalmatlan a beteg.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés jól számszerűsíthető, jelentős limitációja, hogy a Cufence készítmény hatásossági eredményeire túlzóan optimista feltételezéseket tett a Kérelmező, továbbá az elemzés alapjául szolgáló egészség-gazdaságtani modell a való élettel összeegyeztethetetlen technikai hibát tartalmaz (részletesen lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található..** fejezetben).

A Cufence készítmény nem árva gyógyszer, ezzel szemben a Kérelmező az árva gyógyszerek küszöbértéke alapján állapította meg a költséghatékonysági konklúziót.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Cuprior 150 mg filmtabletta, 72x gyógyszerkészítmény támogatási kérelmének elbírálása a jelen szakvélemény összeállításának időszakában is folyamatban van (AT011/133/2022).

8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai CADTH iroda árcsökkentés mellett javasolja a készítmény támogatását d-penicillaminra intoleráns betegek számára. Az iroda két gyártó készítményét is értékelte (Waymade-Trientine: kérelem benyújtása 2021.07.21, végső javaslat publikálása 2022.02.25; MAR-Trientine: kérelem benyújtása 2021.04.19, végső javaslat publikálása 2021.11.29), ugyanakkor a jelentésekből nem derül ki egyértelműen, hogy ezek melyik trientin sót tartalmazzák. Az értékelések tartalma, illetve a TéF saját keresése alapján feltehetően mindkét készítmény trientin-dihidrokloridot tartalmaz.

A francia HAS javasolja a készítmény támogatásba vételét a kérelmezett indikációban.

A többi TéF által követett iroda nem értékelte a készítményt.

9. Konklúzió

A kérelmezett indikációban a trientin-dihidroklorid hatásossága és biztonságossága alátámasztott, illetve a komparátornak jelölt nem kezeléssel és palliatív ellátással (együtt közösen legjobb szupportív kezelés) szemben terápiás előnyt biztosít. A rendelkezésre álló evidenciák alapján ugyanakkor a hozzáadott terápiás előny mértéke pontosan nem meghatározható.

Magyarországon jelenleg nem érhető el támogatott gyógyszeres terápia a Wilson-kór kezelésére.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Cufence alkalmazásával többlet-egészségnyereség mellett többletköltség várható a BSC komparátorral szemben, azonban a Kérelmező a költséghatékonysági konklúziót nem megfelelő küszöbérték alapján állapította meg. A benyújtott elemzés és a releváns küszöbérték alapján a technológia nem tekinthető költséghatékonynak a BSC komparátorral szemben, hazai körülmények között a költséghatékonyság igazolásához legalább XXX%-os árcsökkentés szükséges. A Cufence társadalombiztosítási támogatásba vétele jelentős többlet-támogatási áramlást eredményez a finanszírozó részére.