

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Cholestyramine Supremex 4 g por belsőleges szuszpenzióhoz, 50x készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„Epesavak által kiváltott hasmenés részleges ileum rezekció (<100 cm és széklet zsír <20 g/nap), vagotomia és más hasmenéses állapotok esetén, amelyet az epesavak fokozott beáramlása okoz a vastagbélben”

A készítmény hatóanyaga, a C10AC01 ATC kódú kolesztiramin, mely jelenleg nem támogatott.

A Cholestyramine Supremex 4 g por belsőleges szuszpenzióhoz, 50x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

- *Hiperlipoproteinemia.*
- *Epesavak által kiváltott hasmenés részleges ileum rezekció (<100 cm és széklet zsír <20 g/nap), vagotomia és más hasmenéses állapotok esetén, amelyet az epesavak fokozott beáramlása okoz a vastagbélben.*
- *A viszketés enyhítése részleges biliaris obstrukció esetén, pl. részleges biliaris-obstrukció miatti biliaris-cirrhosisban és egyéb részleges obstruktív sárgaságokban.*

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
a különböző állapotok mellett bekövetkező fokozott epesavbeáramlás miatti krónikus hasmenésben szenvedő betegek	kolesztiramin	BSC	reszponderek aránya, orvosi vizitek száma

Forrás: TétF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban a kezelés epesavkötő gyanta és diéta kombinációjából áll. Az epesavkötő gyanta farmakológiai csoportba tartozik a kérelemben szereplő kolesztiramin hatóanyag, illetve a colestipol, colextran és colesevelam hatóanyagok. A terápia a bél motilitását és a folyadékkiválasztást csökkentő kezeléssel (loperamid, difenoxilát+atropin) kiegészíthető.

Irányelvi ajánlások

British Society of Gastroenterology (BSG) 2018-as a krónikus hasmenés diagnosztizálásáról szóló irányelvében az epesavak által kiváltott diarrhea azonosítására alkalmazható epesavkötő gyanta (kolesztiramin, colesevelam).

American Gastroenterological Association (AGA) 2019-es irányelvében az epesavkötő gyantákkal történő diagnosztizálás már a kevésbé javasolt eljárások közé tartozik. Terápiás ajánlások nem szerepeltek az irányelvben.

A Canadian Association of Gastroenterology 2020-as irányelvében a kolesztiramin elsőként választandó kezelésként szerepel az epesavak által kiváltott krónikus hasmenés kezelésében.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg támogatott terápia nem érhető el.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező elemzésében a best supportive care (BSC) kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A Hofmann és Poley által 1969-ben publikált tanulmány alapján a kolesztiramin hatásosnak bizonyult a rövid bélszakaszt érintő rezekciót követő hasmenés és az enyhe steatorrhea kezelése során. Duncombe és munkatársai által 1977-ben publikált vizsgálat alapján a vagotomiát követő hasmenés kezelésére alkalmazott kolesztiramin a készletet székelt, a széklet gyakoriságát, a széklet mennyiségét és az epizódikus hasmenést magába foglaló tüneteket figyelembe véve hatásosabb a placebo kezeléssel szemben. A Fernandez-Banares és munkatársai által 2015-ben megjelentetett klinikai vizsgálat eredményei alapján a primer epesavak malabsorpció (BAM) által kiváltott krónikus hasmenés során alkalmazott kolesztiramin hatásosnak és biztonságosnak bizonyult, a kontrollként alkalmazott placebo (hidroxipropil-cellulóz) kezeléssel szemben nem mutatott szignifikáns különbséget a klinikai remissziót elérő betegek arányában.

4.2. Relatív hatásosság

A kérelmezett technológia hatásosnak és biztonságosnak bizonyult az epesavak által kiváltott hasmenés kezelésére, ugyanakkor a relatív hatásosság értékelésére alkalmas nagy betegszámon végzett randomizált kontrollált fázis III vizsgálatból származó eredmények nem állnak rendelkezésre.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészséggazdaságtani elemzéshez a SeHCAT diagnosztikai eljárásra vonatkozó klinikai vizsgálatból származó eredményeket használták fel.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: A kolesztiramin gyógyszerkészítmény költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Éves terápiás költség
Cholestyramine Supremex 4 g por belsőleges szuszpenzióhoz, 50x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	*XXX Ft	*XXX Ft
				**XXX Ft	**XXX Ft
BSC (ennek részeként lásd alább)					XXX Ft
Háziorvosi vizit (2020.) – 6 vizit	-	-	XXX Ft	-	XXX Ft
Gastroenterológia (2021.)	-	-	XXX Ft	-	XXX Ft
Endokrinológia (2021.)	-	-	XXX Ft	-	XXX Ft

* Alkalmazási előírás alapján minimális dózis mellett (napi 2 tasak)

** Alkalmazási előírás alapján maximális dózis mellett (napi 4 tasak)

Forrás: TéF saját szerkesztés a NEAK adatbázis és a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy elemzés készült, melyben a kolesztiramin terápia alapesetben a legjobb támogató kezeléssel (*best supportive care*, BSC) kerül összevetésre. Az egészség-gazdasági elemzés alapja egy a Kérelmező által benyújtott modell, melyben a hatásossági adatok egy tanulmányból származnak, alcsoportelemzés nem történt. Az elemzést 1 éves időtávra meghatározva készítették el, melyre való tekintettel diszkontálás sem a költségekre, sem az egészségnyereségre vonatkozóan nem történt.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereinek és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai M K Borghede és mtsai. (2011) klinikai vizsgálatából, az egészségnyereségre vonatkozó bemeneti adatok a National Institute for Health Research (2013) epe malabsorptio vizsgálatára alkalmazott diagnosztikai teszt, a [75Se]-tauro-szeleno-kolsav [SeHCAT] egészségügyi technológia-értékeléséből származnak. Az életminőség adatok szekunder forrásból, Buxton és mtsai. (2007) mapping módszerével becsült értékeiből származnak. Az erőforrás-felhasználási mintázatok, gyakorisági adatok forrása saját becslés, a költségeket mindkét karon elszámolták.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező az elkészített elemzésben a betegkohorsz nagyságát 100 főben határozza meg, a bemutatott eredményeket ennek megfelelően számszerűsíti. A bemeneti paraméterek technikai korrekcióját követően az alapeseti konklúzió nem változik. A kolesztiramin terápia többlet-egészségnyeresége 1 betegre vonatkoztatva ($\Delta 0,03$ QALY) magasabb várható

költségek (Δ XXX Ft) mellett a BSC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 1 éves időtávon.

Ennek megfelelően a kolesztiramin terápia ICER-e (XXX Ft /QALY) alapesetben alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke.

A kolesztiramin terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a terápiára adott válasz mértéke (valamint a kedvezőbb egészségi állapot), a többletköltségek forrása a kolesztiramin terápia költsége. Ugyanakkor költségmegtakarítás várható a szakorvosi vizitek gyakoriságának csökkenéséből.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslését szakorvossal egyeztetve végezte, mely alapján a teljes kezelt betegszám a kolesztiramin terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére rendre 600, 1000, 1500 és 1500 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a kolesztiramin kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára 10 275 Ft. A Kérelmező által benyújtott vizsgálatok és a TéF célzott irodalomkutatási eredményei alapján a számított adagolás mellett a terápián töltött idő hossza nem állapítható meg teljes bizonyossággal. A kolesztiramin kezelés költsége évente XXX Ft, a BSC esetén nem számolható el önálló gyógyszeres terápiás költség.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, 90%-os támogatási kulcs mellett számított, a kolesztiramin terápia összegzett bruttó költségvetési hatása alapesetben XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (mely tisztán gyógyszerköltség). A BSC komparátor költségeit a költségvetési hatás bemutatásában a Kérelmező nem vette figyelembe, így a bruttó és a nettó költségvetési hatás megegyezik.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A készítmény forgalomba hozatali engedélyezése hibrid jogalapon történt, a referenciakészítmény az évtizedekkel ezelőtt törzskönyvezett, és jelenleg már törölt Questran készítmény volt. A hatóanyaggal végzett klinikai vizsgálatokból származó eredmények évtizedekkel ezelőtt keletkeztek, ennél fogva az evidenciaszint a jelenleg elvárhatótól elmarad.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a hatásosságra vonatkozó bemeneti adatokat egyetlen egyszerű vizsgálatból származtatják, így a komparátor BSC

terápiával szemben a relatív hatásosságra vonatkozóan validitása megkérdőjelezhető. A BSC terápiák hatásosságára vonatkozóan nem került benyújtásra tudományos evidencia.

Az elemzésben Borghede és mtsai. vizsgálata szerint meghatározott különböző alcsoportokban a kolesztiramin hatásossági profilja nem lett részletezve. A limitáció a korlátozottan elérhető evidenciák miatt nem számszerűsíthető, azonban az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget is befolyásolhatja, így hatása vélhetően jelentős.

Jelentős hatású az a limitáció, hogy nem ismert a készítmény kezelési időtartama, az átmeneti valószínűségekre vonatkozóan korlátozott az adatok elérhetősége, továbbá az inkrementális költségek, a költségvetési hatás és a hosszútávú klinikai többletelőny eredményei bizonytalanok. Ennek mértéke jól számszerűsíthető, főként az inkrementális költségeket befolyásoló tényező, ugyanakkor az egészségnyereséget nagy mértékben is érintheti.

Az egészségnyereség kalkulációja során a nemkívánatos eseményekből adódó hasznosságcsökkenések nem lettek elszámolva egyik karon sem. Az alkalmazási előírás szerint előfordulhatnak kedvezőtlen hatások a kolesztiramin terápiás kezelés alatt, feltételezhetően a BSC terápiák alkalmazása alatt is. A kolesztiramin kedvezőtlen hatásairól azonban csak limitáltan érhetőek el az adatok, a BSC karon pedig pontos kezeléseinek definiálása nélkül szintén nem lehet a kedvezőtlen hatások mértékére következtetni. Ez a limitáció jelentős mértékkel bír, és hatással lehet az egészség-gazdaságtani konklúzióra.

A betegszámbecslés a benyújtott szakorvosi vélemény hiányában nem kellőképpen megalapozott.

A bemutatott költség-hatékonysági eredmények körüli bizonytalanság vizsgálatára az egészség-gazdaságtani elemzés készítői nem végeztek érzékenység- és szenárióelemzést.

8. Nemzetközi kitekintés

A lekérdezés időpontjában, az áttekintett technológia-értékelő irodáknál nem található a készítménnyel végzett értékelés.

9. Konklúzió

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza. A megjelölt indikációban jelenleg nem érhető el támogatással készítmény. Forgalomba hozatali engedéllyel a kérelemben szereplő készítmény rendelkezik, az azonos farmakológiai csoportba tartozó más hatóanyagok nincsenek forgalomban Magyarországon. A nemzetközi irányelvi ajánlásokban a kolesztiramin hatóanyag az elsőként választandó terápiák között szerepel az epesavak által kiváltott hasmenés kezelésére.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a kolesztiramin alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a BSC komparátorral szemben, azonban a klinikai többletelőnyt terhelő limitációk miatt a gyakorlatban realizálható többlet-egészségnyereség elmaradhat az elemzésben számszerűsített mértéktől. A benyújtott elemzésben a BSC komparátorral szemben a

technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A kolesztiramin társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatás-kiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott a hatásosságra és a kedvezőtlen hatásokra vonatkozó csekély elérhetőségű evidenciák, valamint a kezelési időtartamra, az egészségi állapotok átmeneti valószínűségeire és a terápiás válasz végpontjaira vonatkozó pontos definíciók hiánya miatt.

A kedvezőtlen hatások vizsgálatára, a koleszterinamin hatásosságára, az átmeneti valószínűségek hosszútávú alakulására és a Borghede és mtsai. által végzett vizsgálatban képzett alcsoportok mentén történő eredmények bemutatására scenárióelemzés javasolt.

A hatásosságra és a kedvezőtlen hatásokra vonatkozó új adatok folyamatos monitorozása javasolt, illetve a technológia-értékelés felülvizsgálata, amennyiben szükséges.