

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Trimbow 172 mikrogramm/5 mikrogramm/9 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat, 120×** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **normatív 25%** és **emelt indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton:

„Eü 90% 3/a: Asthma bronchiale kezelésére a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrendek alapján.”

A készítmény hatóanyaga, az **R03AL09 ATC-kódú** formoterol, glikopirronium és beklometazon, mely **jelenleg támogatott az átlagon aluli, Normatív 25%,** és az **emelt indikációhoz kötött** támogatási kategóriában az **Eü 90% 3/b** indikációs ponton.

A Trimbow 172 mikrogramm/5 mikrogramm/9 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat, 120× alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

*„**Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)***

Olyan közepesen súlyos, illetve súlyos COPD-ben szenvedő felnőtt betegek fenntartó kezelésére javallott, akiknél az inhalációs kortikoszteroid és hosszú hatású béta2-agonista kombinációjával vagy hosszú hatású béta2-agonista és hosszú hatású muszkarin-antagonista kombinációjával végzett kezelés nem kielégítő.

Asthma

Olyan asthmás felnőtt betegek fenntartó kezelésére javallott, akiknél a hosszú hatású béta2-agonista és a közepes dózisú inhalációs kortikoszteroid fenntartó kombinációjával végzett kezelés nem kielégítő, és akik az elmúlt évben egy vagy több asthma exacerbációt tapasztaltak.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
A GINA*-irányelv szerinti 4-5. lépcsőre besorolt asztmás betegek.	200 µg beklometazon, 6 µg formoterol, és 10 µg glikopirronium-bromid, két inhaláció, naponta kétszer	200 µg beklometazon, 6 µg formoterol, két inhaláció, naponta kétszer	FEV1 változása, illetve a mérsékelt és súlyos asztma exacerbációk előfordulásának csökkentése

Forrás: Téf saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

*Global Initiative for Asthma

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatíva az asztma kezelés 4. lépcsőfokán a közepes dózisú ICS-formoterol, vagy a közepes/magas dózisú ICS-LABA fenntartó terápia. Egyéb fenntartó kezelések között szerepel még a LAMA, a teofillin, az LTRA vagy a HDM SLIT terápia kiegészítésként.

Az asztma kezelés 5. lépcsőfokán a közepes dózisú ICS-formoterol és ICS-LABA fenntartó terápiáknál megfontolandó ezen terápiák magas dózissra történő beállítása, valamint a fenntartó terápia kiegészül LAMA kezeléssel. Fenotípus meghatározása után ezen terápiákat kiegészítheti anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R kezelés. Alternatív kiegészítő terápiák között szerepel az azithromycin, az LTRA, vagy az alacsony dózisú OCS.

Mindkét kezelési lépcsőfokon rohamoldó terápiaként szükség esetén alacsony dózisú ICS-formoterol, vagy SABA alkalmazandó.

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.

A magyar finanszírozási protokoll alapján az asztma kezelés 4. lépcsőfokán preferált terápia a közepes/nagy dózisú ICS+LABA kezelés.

További választható kezelések:

- kis/közepes/nagy dózisú ICS+LABA+LTRA
- kis/közepes/nagy dózisú ICS+LABA+teofillin SR
- kis/közepes/nagy dózisú ICS+LABA+LTRA+teofillin SR

A magyar finanszírozási protokoll alapján az asztma kezelés 5. lépcsőfokán választható terápiák:

- a 4. lépcső szerinti kezelés kiegészítése per os szteroiddal
- perzisztáló allergiás asthmában a 4. lépcső szerinti kezelés kiegészítése anti-IgE-vel
- perzisztáló allergiás asthmában a 4. lépcső szerinti kezelés kiegészítése per os szteroiddal és anti-IgE-vel
- perzisztáló súlyos eozinofil asthmában a 4. lépcső szerinti kezelés kiegészítése anti-IL5 vagy anti-IL5-R készítménnyel
- perzisztáló súlyos eozinofil asthmában a 4. lépcső szerinti kezelés kiegészítése per os szteroiddal és anti-IL5 vagy anti-IL5-R készítménnyel.

Az anti-IgE terápiák közé tartozó omalizumab támogatott a kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriában az Eü100 28. és 61. pontokon.

Az anti-IL5 terápiák közé tartozó mepolizumab, reslizumab és benralizumab támogatottak a kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriában az Eü100 66. ponton.

Az irányelvek alternatív terápiaként megemlíttett teofillin támogatott a normatív és az emelt indikációhoz kötött támogatási kategóriákban az Eü50 9/a1 és 9/a2 pontokon.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a beklometazon+formoterol (BDP+FF) kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével nem megfelelő. Releváns komparátoroknak minősülnek a 31/2010. (V.13.) EüM rendelet 37. melléklete alapján a 4. és 5. lépcsőben az ICS+LABA kettős kombináción felül ismertetett gyógyszerhatóanyag kombinációk.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A Kérelmező a TRIGGER és a TRIMARAN pivotális vizsgálatokat mutatta be az elemzésében, mely során a beklometazon+formoterol+glikopirrónium (BDP+FF+G) hatásosságának és biztonságosságának az összehasonlítását végezték el a BDP+FF terápiával szemben, nem megfelelően kontrollált asztmában szenvedő betegek körében.

Mindkét vizsgálat fázis III, multicentrikus, duplavak, randomizált elrendezésű volt, melyekbe olyan asztmás betegeket vontak be, akik legalább egy éve voltak ICS-LABA terápián, és legalább 1 asztmás exacerbációt elszenvedtek a beválogatást megelőző 1 évben.

A TRIGGER klinikai vizsgálatban a randomizálás és a vakosítás után a betegeket három csoportba osztották. A kísérleti karra 573 fő került, ahol a betegek 52 hétig napi 2x-szer 2 inhalációt kaptak, mely tartalmazott 200 µg BDP-t, 6 µg FF-t, és 10 µg G inhalációként. A fő komparátor karra 576 fő került, ahol a betegek a kísérleti gyógyszerhez hasonló dozírozás mellett kaptak 200 µg BDP-t, és 6 µg FF-t. A harmadik nyílt karra 288 fő került, ahol a betegek megkapták a komparátor karra vonatkozó terápiás rezsimet, mely kiegészült napi 2x1 inhalációval, mely inhalációként 2,5 µg tiotropiumot tartalmazott.

A TRIGGER vizsgálatban az elsődleges végpont, a dózis beadás előtti erőltetett kilégzési térfogat, azaz a FEV1 volt, a vizsgálat 26. hetéig. A BDP+FF+G 73 ml-el jobban növelte a FEV1-et a BDP +FF terápiához képest, 95% CI 26-120, p=0,0025. A másik elsődleges végpont a mérsékelt és súlyos asztmás exacerbációs események rátájának csökkentése volt, mely 12%-al jobbnak adódott a BDP+FF+G kísérleti csoportban, mint a BDP+FF csoportban, azonban ez az eredmény nem volt szignifikáns, a korrigált ráta aránya 0,88-nak adódott 95% CI 0,75-1,03, p=0,11.

A biztonságosság tekintetében hasonló arányban szenvedtek el a betegek nemkívánatos eseményeket mindkét vizsgálatban mindegyik kezelési karon, melyek túlnyomó része enyhe, vagy közepes súlyosságú volt. A leggyakoribb nemkívánatos esemény mindegyik csoportban az asztma exacerbációja volt, mely alacsonyabb számban fordult elő mindkét vizsgálatban a hármas terápiában, mint a BDP+FF csoportban. A BDP+FF+G kezelési csoportban a TRIMARAN vizsgálatban három betegnél jelentettek olyan nemkívánatos eseményeket, melyek halálhoz vezettek. A TRIGGER vizsgálatban két betegnél történt halálhoz vezető nemkívánatos esemény, az egyik a BDP+FF+G csoportban és, egy a BDP+FF csoportban. Egyik halálesettel járó eseményt sem tekintették a vizsgálati kezeléssel összefüggőnek.

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező által komparátornak jelölt BDP+FF terápiával szembeni relatív hatásosságra vonatkozó eredmények a 4.1 fejezetben ismertetett direkt összehasonlító vizsgálatból (TRIGGER) származnak.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében felhasznált adatokat a 4.1 fejezetben ismertetett direkt összehasonlító vizsgálatból (TRIGGER) származtatta.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: A BDP/FF/G és a BDP/FF gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Éves terápiás költség
Trimbow 172 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Foster 200 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a beklometazondipropionát/formoterol-fumarát-dihidrát/glikopirronium (BDP+FF+G) hatóanyag tartalmú kombinációs terápia alapesetben Trimbow, illetve beklometazon-dipropionát/formoterol-fumarát-dihidrát (BDP+FF) hatóanyag tartalmú kombinációs Foster inhalációs oldattal kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 7 napos ciklusokban 25 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, TRIGGER vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a Trimbow, illetve Foster betegek alcsoportjára külön-külön.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a BDP/FF/G terápiát a BDP/FF-vel összevető TRIGGER vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból 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 a BDP/FF/G terápia esetében kismértékű többlet-egészségnyereséget (0,067 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a BDP/FF komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 25 éves időtávon. Ennek megfelelően a BDP/FF/G terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében (XXX Ft/QALY) meghatározott küszöbértéke.

A BDP/FF/G terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az exacerbáció-mentes állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a Trimbow akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke legalább XXX%.

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 a BDP/FF/G terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 700, 1 400, 2 100 és 2 800 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Trimbow XXX Ft listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft. A TRIGGER vizsgálatban felvett medián kezelésen töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége évente betegenként, exacerbáció-mentes állapot esetén XXX Ft. A komparátor Foster és a követő biológiai terápia kezelés költsége évente XXX Ft

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a BDP/FF/G terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán

gyógyszerköltség XXX Ft). A rutinszerűen végzett megfigyelés komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály kiemeli, hogy a Kérelmező komparátorválasztása nem megfelelő, melyből adódóan az egészség-gazdaságtani elemzés nem fedi le a terápiás területet jellemző kezeléseket.

További limitációnak adódott, hogy a TRIGGER klinikai vizsgálatban, a mérsékelt és súlyos asztmás exacerbációk rátájának csökkentése elsődleges végponton, a vizsgált hármas terápia nem csökkentette szignifikánsan az asztmás exacerbációkat a BDP+FF terápiához képest.

A TéF megjegyzi, hogy a TRIGGER klinikai vizsgálatban a BDP+FF+tiotropium nyílt karon a vizsgálati eredmények kedvezőbben alakultak, mint a BDP+FF+G kísérleti karon az elsődleges végpontok tekintetében.

Megemlíthető limitációnak tekinthető, hogy a 2022-es GINA irányelvben a szerzők megjegyzik, hogy az ICS-LABA-hoz adott LAMA nem javítja az életminőséget, és nem okoz klinikailag fontos változást a tünetekben.

Nem elhanyagolható limitációnak tekinthető, hogy kérelmezett egészségügyi eljárás alkalmazását támogató egyéb szempontok nem kerültek ismertetésre.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a benyújtott elemzés alapján a komparátorválasztásból adódó korlátok miatt a kérelmezett indikációban releváns komparátorral szembeni költséghatékonyság nem megítélhető.

A költségvetési hatás elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező a leírtak alapján kasszasemlegességre törekedne, azonban a Foster terápiát követő biológiai terápia támogatásvolumen-szerződéseit nem veszi figyelembe. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a biológiai terápiás készítményekre kötött támogatásvolumen-szerződésekkel kapcsolatos árkedvezmények egy jól számszerűsíthető az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentősnek tekinthető.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező a költséghatékonysági elemzésben a követő biológiai terápiák költségeit nem veszi figyelembe. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a biológiai terápiák költségének figyelmen kívül hagyása a jelen elemzés keretein belül egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentősnek tekinthető.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező az elemzésben azt állítja, hogy a modellben módosítható a komparátor, azonban ez nem lehet a Fosteren kívül

másik komparátort beállítani. Az azonosított limitáció technikai jellegű, az elemzésből alapesetben kapott eredményeket nem befolyásolja, de az elemzés validitását csökkenti.

8. Nemzetközi kitekintés

A HAS 2021.07.07.-én publikálta közleményét, melyben úgy vélik, hogy a Trimbow klinikai előnye mérsékelt, valamint hogy nem rendelkezik hozzáadott tényleges előnnyel (ASMR: V) az asztma folyamatos kezelésében olyan felnőtteknél, akiknél az asztmás tüneteket nem tudja kielégítően kontrollálni egy hosszú hatású béta-2-agonista és egy átlagos dózisban alkalmazott inhalációs kortikoszteroid kombinációjával végzett folyamatos kezelés, és akiknél az előző év során egy vagy több asztmás exacerbációt tapasztaltak.

Az IQWiG 2021.05.12.-én publikálta az értékelését, melyben azt állapítják meg, hogy nincs nyoma a Trimbow hozzáadott előnyének a komparátor nagy dózisú ICS, LABA és LAMA képest olyan felnőtt asztmás betegek esetében, akiknek a betegsége nem kontrollálható megfelelően a nagy dózisú ICS és LABA kombinációjával, és akiknél az előző évben egy vagy több asztmás exacerbáció fordult elő.

A skót HTA iroda, az SMC 2021.03.08.-án publikálta az értékelésük eredményét, melyben támogatásba vételt javasolt.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékok alapján a **beklometazon+formoterol+glikopirrónium** terápia hatásosnak mondható és klinikai többletelőnyt nyújthat a beklometazon+formoterol komparátor terápiával szemben, melyet magas evidencia szintű, **direkt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztanak alá.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével nem megfelelő. Releváns komparátoroknak minősülnek a 31/2010. (V.13.) EüM rendelet 37. melléklete alapján a 4. és 5. lépcsőben az ICS+LABA kettős kombináción felül ismertett gyógyszerhatóanyag-kombinációk.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- Kiegészítő elemzésre van szükség a kérelmezett készítmény releváns komparátorokkal szembeni költséghatékonyságának megítéléséhez.
- A Kérelmező által készített elemzésben a Trimbow költséghatékonysága csak a biológiai követő terápiák költségeinek figyelembevételével lenne egyértelmű.
- A kasszasemlegesség eléréséhez szükséges a követő biológiai terápiák támogatás volumen szerződéseinek figyelembe vételével árcsökkentés.