

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Trixeo Aerosphere 5 mikrogramm/7,2 mikrogramm/160 mikrogramm túlnyomásos inhalációs szuszpenzió, 120x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **emelt, indikációhoz kötött**, illetve **átlag alatti** támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton (Eü90 3/b.):

„Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) esetén a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend alapján.”

A készítmény hatóanyagai, az **R03AL11** ATC-kód alatt kombinációként nyilvántartott **formoterol-fumarát-dihidrát, glikopirrónium-bromid és budezonid** egyaránt támogatottak a kérelmezett indikációs ponton.

A **Trixeo Aerosphere 5 mikrogramm/7,2 mikrogramm/160 mikrogramm túlnyomásos inhalációs szuszpenzió, 120x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Trixeo Aerosphere az olyan közepesen súlyos – súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő felnőtt betegek fenntartó kezelésére javallott, akik egy inhalációs kortikoszteroid és egy hosszú hatású β_2 -agonista kombinációval vagy egy hosszú hatású β_2 -agonista és egy hosszú hatású muszkarin-antagonista kombinációval nincsenek adekvát módon kezelve.”

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

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
A vonatkozó finanszírozási eljárásrendben az exacerbáció kockázata és a tünetek súlyossága alapján „D” csoportba (GOLD 3-4. légzésfunkciós osztály) COPD-s felnőttek.	budezonid-glikopirrónium-formoterol kombináció	beklometazon-glikopirrónium-formoterol kombináció (Trimbow), flutikazon-umeclidinium-flutikazon kombináció (Trelegy Ellipta); mindkét készítmény támogatott az Eü90 3/b. ponton	mérsékelt és súlyos exacerbációk aránya (/fő/év); tüdőfunkciós értékek (mélyponti FEV ₁ -érték, illetve FEV ₁ AUC ₀₋₄); PRO-végpontok (SGRQ-, TDI-pontszám)

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Közepesen súlyos-súlyos COPD-ben rohamoldásra rövid hatású muszkarin-antagonisták (SAMA), valamint rövid hatású β_2 -agonisták (SABA) alkalmazhatók.

Fenntartó kezelésre hosszú hatású muszkarin-antagonisták (LAMA), hosszú/ultrahosszú hatású β_2 -agonisták (LABA/ultra-LABA), valamint inhalációs kortikoszteroidok (ICS) alkalmazhatók mind monoterápiában, mind kombinációként. Súlyos COPD-ben kiegészítésképpen PD4-inhibitor (roflumilaszt), valamint antibiotikum-profilaxisként azitromicin is használható.

Szisztémás kortikoszteroidok alkalmazása nem javasolt, a nyákoldó készítmények hozzáadott értéke nem egyértelmű.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Az EÜ90 3/b. ponton monoterápiaként többféle SAMA-, SABA-, LAMA-, LABA-hatóanyag, számos SABA+SAMA, LABA+LAMA, LABA+ICS dupla kombináció, illetve kétféle LAMA+LABA+ICS tripla kombináció érhető el emelt támogatás mellett.

3. Komparátorválasztás

A kérelmező CMA-elemzésében a vilanterol-uneklidínium-flutikazon tripla kombináció a komparátor terápia, emellett szenárióelemzésben bemutatja a formoterol-glikopirrónium-beklometazon kombinációt is.

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 terápia a betegség tüneteit csökkenti, progresszióját lassítja.

A kérelmezett tripla kombináció hatásosságát és biztonságosságát az „ETHOS” randomizált, 52 hetes, fázis 3, kettősvak, multicentrikus vizsgálatban vizsgálták, 8588 főt randomizáltak 1:1:1:1 arányban a 320 μ g BUD-FORM-GLY (A), a 160 μ g BUD-FORM-GLY (B), a FORM-GLY (C), valamint a 320 μ g BUD-FORM (D) karra.

Az elsődleges végponton a tripla kombináció mindkét hataserőssége szignifikánsan csökkentette a mérsékelt/súlyos exacerbációk éves arányát mindkét dupla kombinációhoz képest (A-C RR=0,76 95%CI 0,69-0,83 p<0,001; A-D RR=0,87 95%CI 0,79-0,95 p=0,003; B-C RR=0,75 95%CI 0,69-0,83 p<0,001; B-D RR=0,86 95%CI 0,79-0,95 p=0,002); a két tripla kombináció között megfigyelhető különbség nem volt.

A másodlagos végpontként meghatározott, első mérsékelt/súlyos exacerbációig eltelt időt szintén szignifikánsan meghosszabbította mindkét tripla kombináció mindkét dupla terápiához képest.

A súlyos exacerbációk éves arányát a 320µg BUD-FORM-GLY kombináció csökkentette (A-C RR=0,84 95%CI 0,69-1,03 p=0,09; A-D RR=0,80 95%CI 0,66-0,97 p=0,02), a 160µg BUD-FORM-GLY kombináció pedig non-inferiornak bizonyult mindkét dupla kombinációval szemben.

A bármilyen okból bekövetkező halálozást a 320µg BUD-FORM-GLY kombináció mindkét dupla kombinációval szemben (A-C RR=0,54 95%CI 0,34-0,87; A-D RR=0,78 95%CI 0,47-1,30), a 160µg BUD-FORM-GLY kombináció pedig a FORM-GLY kombinációval szemben (B-C RR=0,79 95%CI 0,52-1,20) csökkentette.

4.2. Relatív hatásosság

A kérelmezett kombináció és a komparátor készítmények relatív hatásosságát két hálózatos metaanalízis mutatja be, relatív kockázatértékek ismertetésével.

Az egyik, a kérelmező által finanszírozott NMA összesen 18 publikáció (n=29 232 fő) összevetésével vizsgálta az éves exacerbációs rátát, a tüdőfunkciót (mélyponti FEV₁), valamint az SGQR- és a TDI-pontszámot, melyek tekintetében szignifikáns különbség a kérelem szempontjából releváns három készítmény között nem mutatkozott.

A mérsékelt/súlyos exacerbációk éves arányát, a COPD-kapcsolt halálozást, valamint a kardiovaszkuláris halálozást vizsgáló, 21 publikáción (n=29 892) alapuló NMA szintén nem állapított meg szignifikáns eltérést a kérelmezett és a komparátor készítmények között.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A GOLD 2021-es irányelve súlyos légúti obstrukcióval élő, gyakran exacerbáló páciensek számára ajánlja a tripla kombinációs terápiát („A” szintű evidencia), kiegészítve azokkal a feltételekkel, melyek mellett ICS indikációja szakszerű (eozinofilszám, exacerbációk száma).

A 2020 decemberében hatályát veszített hazai szakmai irányelv alapján az ICS-LABA kombináció LAMA-val kiegészítve tovább javítja a tüdőfunkciót és életminőséget („A” szintű evidencia), valamint csökkenti az akut exacerbációk gyakoriságát („B” szintű evidencia). Az irányelv kiemeli, hogy rendszeres szteroidkezelés csak GOLD 3-4. stádiumú betegeknél indokolt („A” szintű evidencia).

A COPD diagnosztikáját és kezelését szabályozó finanszírozási eljárásrend szerint tripla kombinációs kezelés csak „D” súlyosságú állapotban, második alternatívaként adható.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a közép-súlyos és súlyos COPD-ben szenvedő betegek kezelésében alkalmazandó formoterol-furmát-dihidrátt/glikopirronium/budezonid hatóanyagú Trixeo Aerosphere túlnyomásos inhalációs szuszpenzió költség-hatékonyságát vizsgálta egy költség-minimalizációs elemzés keretében. A Kérelmező az elemzésbe alapesetben azon betegeket vonta be, akiknél a LABA+LAMA, LABA+ICS kettős kombinációk nem bizonyultak megfelelő terápiáknak.

A Kérelmező a szintén hármas kombináción alapuló flutikazon-fuorát/umeclidinium-bromid/vilanterol hatóanyagú Trelegy Ellipta adagolt inhalációs port jelölte meg komparátorként. Továbbá szcenárióelemzés keretében mutatta be az eredményeket az ugyancsak hármas kombináción alapuló beklometazon/formoterol/glikopirronium-bromid hatóanyagú Trimbow túlnyomásos inhalációs oldathoz képest. A komparátor készítmények jelenleg az EÜ90 3/b. indikációs ponton támogatottak.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elérhető evidenciák alapján az egészségnyereséget tekintve nincs szignifikáns különbség a kérelmezett készítmény és a választott komparátorok között.

A Kérelmező által bemutatott költség-minimalizációs elemzésben a terápiás költségek bruttó fogyasztói áron kerültek bemutatásra a NEAK publikus gyógyszertörzse és az alkalmazási előírások alapján javasolt dozírozás alapján.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az elérhető evidenciák alapján az egészségnyereséget tekintve nincs szignifikáns különbség a Trixeo Aerosphere túlnyomásos inhalációs szuszpenzió és a komparátor Trelegy Ellipta adagolt inhalációs por, valamint Trimbow túlnyomásos inhalációs oldat tekintetében. A költségek összevetése alapján megállapítható, hogy a kérelmezett készítmény bruttó fogyasztói áron kalkulált költsége XXX az EÜ90 3/b. indikációs ponton támogatott Trelegy Ellipta komparátor készítmény bruttó fogyasztói áron kalkulált költségével, így a két készítmény terápiás költsége is XXX. Ugyanakkor a kérelmezett készítmény terápiás költsége XXX, mint a szcenárióelemzés keretében bemutatott Trimbow túlnyomásos inhalációs oldat terápiás költsége. Az éves terápiás költség különbözete egy beteg esetén XXX Ft.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a kezelésbe bevonható betegek számát a KSH adatai, a Korányi Bulletin (2020), valamint NEAK adatok alapján becsülte.

A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente hozzávetőlegesen 19 000 – 23 000 fő. A kérelmezett terápia piaci részesedésszerzését 11% - 31% - 45%-nak határozta meg. Ez alapján a bevonható betegek számát 2 221 – 6 627 – 10 237 főre becsülte a befogadást követő 3 évben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A középsúlyos és súlyos COPD-ben szenvedő betegek kezelésében alkalmazandó formoterol-furmát-dihidrát/glikopirronium/budezonid kombinációs terápia alkalmazási előírás alapján javasolt dózisa naponta kétszer két inhaláció. A Triexo Aerosphere túlnyomásos inhalációs szuszpenzió kérelmezett termelői ára XXX Ft, míg bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A bruttó fogyasztói áron számolt finanszírozót terhelő költség a 90%-os kérelmezett támogatás esetén XXX Ft. Ez alapján egy beteg éves finanszírozási költsége XXX Ft.

A komparátor Trelegy Ellipta készítmény termelői ára XXX Ft, éves finanszírozási költsége XXX Ft. A szenárióelemzés keretében bemutatott Trimbow túlnyomásos inhalációs oldat termelői ára XXX Ft, míg az éves finanszírozási költsége XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a formoterol-furmát-dihidrát/glikopirronium/budezonid kombinációs terápia befogadását követő hároméves időszakra vonatkozóan határozta meg a várható költségvetési hatás nagyságát. A Kérelmező az elemzés során a Trelegy Ellipta, valamint a Trimbow készítmények leváltását feltételezte. Az elemzést publikált forgalmi, támogatás-kiáramlási és dobozforgalmi adatok alapján készítette el.

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 terápia éves nettó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft többletköltséget eredményez a befogadást követő 3 évben, ugyanakkor a nettó költségvetési hatás mértékét nagyban befolyásolja a kérelmezett készítmény piacirészesedés-szerzése.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az alkalmazási előírat szerint a kérelmezett készítmény a betegek sokkal szélesebb körének adható, mint ahogy azt az irányelvek, illetve a finanszírozási eljárásrend megszabná.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az EÜ90 3/b. indikációs ponton támogatott komparátorok forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai és a NEAK között létrejövő támogatásvolumen-szerződések eredményeképp a finanszírozó által ténylegesen térített ár eltérhet az elemzésben is szereplő publikus listaártól. A komparátor terápiák publikus listaárának árkedvezménye módosíthatja az elemzés eredményét.

8. Nemzetközi kitekintés

Az SMC a készítményt korlátozásokkal, csak súlyos COPD-ben szenvedő ($FEV_1 < 50\%$) páciensek számára ajánlja.

A HAS – kiemelve, hogy a készítmény nem hiánypótló- szintén kizárólag súlyos COPD-ben, rendszeresen exacerbáló betegek részére támogatja a készítményt.

9. Konklúzió

A kérelmezett készítmény nem hiánypótló, hatásossága és biztonságossága a komparátor készítményekével bizonyítottan azonos.

A benyújtott elemzés alapján a kérelmezett technológia költsége XXX a Trelegy Ellipta adagolt inhalációs por komparátor terápia költségével és XXX, mint a Trimbrow túlnyomásos inhalációs oldat terápiás költsége, így egyik komparátorral szemben sem tekinthető költséghatékony terápiának.