

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Anapen 300 mikrogramm/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul, mely egy már támogatott hatóanyag új – nem egyenértékű – gyógyszerre.

A kérelmező a nevezett termék emelt (EÜ70) és kiemelt (EÜ100) támogatását kéri a következő meglévő indikációs pontokon:

- EÜ70 32. :*In vitro és/vagy in vivo diagnosztikával igazolt, klinikai tüneteket okozó túlérzékenység gyakran allergizáló táplálékra, gyógyszerre, rovarméregre.*
- EÜ100 76. :*In vitro és/vagy in vivo diagnosztikával igazolt, klinikai tüneteket okozó túlérzékenység gyakran allergizáló táplálékra, gyógyszerre, rovarméregre abban az esetben, ha súlyos szisztémás reakció szerepel a kórtörténetben illetve bármilyen okból (foglakozás, környezet) nagy az anaphylaxia veszélye.*

A készítmény hatóanyaga, a C01CA24 ATC-kódú adrenalin (epinefrin), mely jelenleg támogatott indikációhoz kötött emelt, ill. kiemelt támogatási kategóriában (EÜ70 32., EÜ100 76.).

Az Anapen 300 mikrogramm/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 1x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Földimogyoró vagy egyéb élelmiszerek, gyógyszerek, rovarcsípések vagy más allergének által kiváltott akut allergiás reakciók (anaphylaxia), illetve fizikai terhelés által kiváltott vagy idiopathiás akut allergiás reakció (anaphylaxia) sürgősségi kezelése.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Olyan betegek, akik esetében in vitro és/vagy in vivo diagnosztikával igazolt, klinikai tüneteket okozó túlérzékenység azonosítható gyakran allergizáló táplálékra, gyógyszerre, rovarméregre.	adrenalin (Anapen)	adrenalin (Epipen)	-
Olyan betegek, akik esetében in vitro és/vagy in vivo diagnosztikával igazolt, klinikai tüneteket okozó túlérzékenység azonosítható gyakran allergizáló táplálékra, gyógyszerre, rovarméregre abban az esetben, ha súlyos szisztémás reakció szerepel a kórtörténetben illetve bármilyen okból (foglakozás, környezet) nagy az anaphylaxia veszélye).	adrenalin (Anapen)	adrenalin (Epipen)	-

Forrás: TéF saját összeállítás a Kérelmező által benyújtott dokumentumok alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Anafilaxiás reakció kezelésére elsősorban adrenalin alkalmaznak.

További kiegészítő kezelések lehetnek az oxigén, folyadékpótlás, H1 ill. H2 antihisztamin, glükokortikoidok és bronchodilatátor szerek.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációkban jelenleg az adrenalin hatóanyagú

- Epipen 300 mikrogramm oldatos injekció előre töltött tollban,
- Epipen Junior 150 mikrogramm oldatos injekció előre töltött tollban

készítmények támogatottak az EÜ70 32., ill. EÜ100. 76. indikációs pontokon.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében az Epipen 300 mikrogramm oldatos injekció előre töltött tollban készítmény 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

Az adrenalin azonnali alkalmazása kritikus az anafilaxiás betegek túlélésében.

A készítmény alkalmazási előírása nem mutat be pivotális vizsgálatot.

Kérelmező egy egészséges önkénteseken végzett farmakokinetikai paramétereket és szívfrekvenciát elemző vizsgálatot (P14-04) mutatott be. Az eredmények alapján az adrenalin farmakokinetikája és a kardiovaszkuláris válaszok jól korreláltak mind az időbeli, mind a relatív amplitúdó tekintetében.

4.2. Relatív hatásosság

Nem állnak rendelkezésre az Anapen és Epipen készítmények hatásosságát közvetlen összehasonlító vizsgálatok.

Ausztráliában a PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) elfogadhatónak találta az Anapen és Epipen készítmények non-inferioritását.

Néhány vizsgálatban a különböző autoinjektorok megfelelő alkalmazását vizsgálták való életbeni és szimulált esetekben betegek, gondozók ill. gyógyszerészek körében. A vizsgálatok változatos eredményeket mutatnak, melyek alapján egyik készítmény sem tekinthető szignifikánsan előnyösebbnek.

Az UpToDate szakértői portál összefoglalója alapján a különböző önbelövő adrenalin készülékek alkalmazásakor szükséges figyelembe venni a betegek képességeit és preferenciáját.

A klinikai többletelőny vonatkozásában nem állapítható meg konklúzió a hatásosságot, relatív hatásosságot elemző vizsgálatok hiányában.

Tekintettel az adrenalin autoinjektorokkal kapcsolatosan elérhető vizsgálatok jellemzőire, a minimálisan szükséges kezelési idő számítása nem releváns.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A költség-minimalizációs elemzés során nem kerültek felhasználásra klinikai vizsgálati eredmények. A készítmények relatív hatásosságával kapcsolatos jellemzőket a 4.2. fejezet mutatja be.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: Az adrenalin gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási kategória	Támogatási összeg	Éves terápiás költség
Anapen 300 mikrogramm/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	XXX Ft	XXX Ft	EÜ70	XXX Ft	XXX Ft
Anapen 300 mikrogramm/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	XXX Ft	XXX Ft	EÜ100	XXX Ft	XXX Ft
Epipen 300 mikrogramm oldatos injekció előre töltött tollban	XXX Ft	XXX Ft	EÜ70	XXX Ft	XXX Ft
Epipen 300 mikrogramm oldatos injekció előre töltött tollban	XXX Ft	XXX Ft	EÜ100	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költségminimalizációs típusú gazdasági elemzés készült, melyben a két adrenalin terápia kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy saját fejlesztésű modell.

Az elemzés időtávja 1 évnél rövidebb, ezért diszkontálásra nem volt szükség.

A két készítmény hatásosságát közvetlenül összehasonlító klinikai vizsgálat nincs. A költségminimalizációs elemzés elégségességét a Kérelmező egy értékelésre (Európai Gyógyszerügynökség adrenalin autoinjektorokról (AAI)), egy irányelvre (a NEFMI szakmai irányelve), illetve a készítmények alkalmazási előírásában foglaltakra alapozza.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az egészség-gazdaságtani elemzés alapvető feltételezése, hogy az Anapen és az EpiPen hatásossága megegyezik, és az Anapen éves terápiás költsége alacsonyabb, mint a már támogatott EpiPen készítményé.

Ennek fényében a benyújtott kérelemben, kizárólag a gyógyszeres terápiák magyarországi költségadatait vette figyelembe a Kérelmező. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által végzett egészség-gazdaságtani elemzés eredménye, hogy éves szinten 1 autoinjektor felhasználása esetén dobozonként XXX Ft, 2 doboz felhasználása esetén pedig XXX Ft megtakarítást eredményez az Anapen használata az EpiPen-nel szemben.

A Szenárióelemzésben használt 80-20%-os autoinjektor felhasználással kalkulálva éves szinten XXX Ft költségmegtakarítást eredményez betegenként az Anapen befogadása a kérelmezett áron.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező feltételezése szerint az adrenalin kezelésbe vonható betegszám a befogadást követően dinamikusan nőni fog, továbbá az Anapen piaci részesedést az EpiPen készítménytől fog elvonni, amely napi terápiás költségeit tekintve drágább, mint az Anapen, ezáltal a finanszírozónak megtakarítást eredményez.

A betegszámok becslésének módszereit a Kérelmező nem mutatta be, forrásokkal nem támasztotta alá. A Kérelmező betegszám becslése alapján, melyet szakértői becslésre alapozott, a befogadást követő első 4 évében a betegszámok 20 000, 40 000, 50 000, 50 000 főre tehetők a teljes piacon, melyből az Anapen forgalma várhatóan 2 000, 12 000, 30 000, és 45 000.

A Technológia-értékelő Főosztály becslése szerint, az alkalmazási előírást (2 készülék) és a lejárat időt (24 hónap) is figyelembe véve a teljes piacon várható kiváltott dobozok száma az elkövetkezendő négy évben 41 500 – 41 500 – 61 500 – 41 500 doboz lenne.

A Kérelmező piaci megoszlással kapcsolatos feltételezéseire alapozva, a Főosztály számításai alapján az Anapen 300 mcg adrenalin autoinjektor eladott dobozszáma várhatóan az alábbiak szerint alakul a befogadást követő négy évben: 4 150 – 12 450 – 36 900 – 37 350.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Anapen listaáron számított kisserelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft. Az EpiPen listaáron számított kisserelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft.

Az Anapen éves terápiás költsége betegenként 1 dobozzal számolva XXX Ft, míg az EpiPen készítmény esetében ugyanez a költség XXX Ft. Betegenként két doboz esetén az Anapen éves terápiás költsége XXX Ft, míg az EpiPen költsége XXX Ft. Amennyiben a Kérelmező által felvázolt szenárióelemzésben foglaltakat vesszük alapul, miszerint a betegek 80%-a vált ki egy, 20%-a pedig 2 autoinjektort, úgy az éves költség az Anapen esetében XXX Ft, míg az EpiPen esetében XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, az Anapen terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX, XXX millió Ft (összesen XXX milliárd), a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft (összesen XXX Ft).

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az adrenalin anafilaxiás reakciók kezelésére történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre randomizált placebo-kontrollált vizsgálatok. Ugyanakkor az ilyen vizsgálatok elvégzése és kivitelezése módszertani nehézségekbe ütközik és etikai kérdéseket vet fel anafilaxiás reakció kockázatának kitett betegek körében.

Nem állnak rendelkezésre az Anapen és EpiPen készítmények hatásosságát közvetlen összehasonlító vizsgálatok.

Az Anapen és EpiPen 300 mikrogrammos készítményeinek felhasználhatósági időtartama megegyezik (2 év), a 150 mikrogrammos Junior készítmények felhasználhatósági időtartama eltérő, rendre 21 ill. 19 hónap.

Az Anapen 300 mikrogramm/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 1x készítmény esetében termékhiány azonosítható 2019. 10. 10-től. Az EpiPen Jr. 0,15mg Auto-Injector, 1x készítmény esetében kontingens engedély (OGYÉI/14644-1/2022) azonosítható.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Tekintettel arra, hogy az anafilaxia nem bejelentés köteles betegség, illetve az epidemiológiai adatok bizonytalansága miatt a betegszámbecslés és a várható dobozforgalom limitációkkal terhelt.

A költségvetési hatás számításának alapvető limitációja az a feltételezés, hogy a piacon lévő teljes betegszám kiváltja a készülékeket az adott évben.

A költségvetési hatás elemzés további limitációja, hogy az alkalmazási előírásban szereplő javaslat alapján a betegeknek szükségük van egy második készülékre is. Így a várható új betegek valószínűleg két készüléket fognak kiváltani. Ennek a szenáriónak a szemléltetése végett a Technológia-értékelő Főosztály számításokat végzett, melyek alapján az Anapen bruttó kasszahatása XXX, XXX és XXX, valamint XXX Ft a befogadást követő négy évben (összesen XXX Ft). A komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás -

XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft (összesen XXX Ft). Ahogyan az a Kérelmező által bemutatott elemzésben is jól látható, az Anapen alacsonyabb áron kérelmezett, mint az Epipen, így betegenként 2 doboz kiváltása sem változtat az egészség-gazdaságtani konklúzió, miszerint, az Anapen éves költsége alacsonyabb, mint az Epipen készítményé, így megtakarítást eredményezhet. Azonban ez a kasszahatás elemzés során limitációként merül fel a támogatáskiáramlás mértékének becslése tekintetében.

8. Nemzetközi kitekintés

A HAS értékelése alapján az Anapen 500 mikrogrammos hatáserősségű készítményének nincs hozzáadott klinikai előnye más, adrenalin tartamú előretöltött fecskendőkhöz képest.

A NICE, SMC, CADTH, IQWiG, ICER-Review és NCPE szervezetek nem készítettek technológia-értékelést az Anapen készítménnyel kapcsolatosan.

Továbbá az SMC javasolja az adrenalin- tartarát tartalmú (Jext) készítmény támogatását.

9. Konklúzió

Az intramuszkuláris adrenalin elsővonalban történő alkalmazása ajánlott az allergiás anafilaxiás reakció esetében, az optimálisnál alacsonyabb szintű evidenciák alapján. Az autoinjektorok elsővonalbeli (egészségügyi ellátó intézményen kívüli) alkalmazása közösségben javasolt. Az irányelvek és szakértői összefoglalók felhívják a figyelmet az anafilaxiás reakciók kialakulásának megelőzésével és kezelésével kapcsolatos edukáció fontosságára.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az Anapen terápia nyújtotta a klinikai többletelőny megléte összehasonlító evidenciák hiányában nem megállapítható az Epipen komparátorhoz viszonyítva.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az Anapen kezelés definíciószerűen nem biztosít többlet-egészségnyereséget a komparátornak választott Epipen autoinjektorral szemben. Az Anapen készítmény az Epipen autoinjektorral szemben alacsonyabb terápiás költségekkel rendelkezik, így a befogadása esetén a finanszírozó számára költségmegtakarítás várható, azonban a klinikai többletelőny megléte összehasonlító evidenciák hiányában nem megállapítható az Epipen komparátorhoz viszonyítva.

Befogadása esetén javasolt kiemelt figyelmet fordítani a szervezeti szempontokra az készítmény alkalmazási előírás és betegtájékoztatója figyelembe vételével, különös tekintettel a készítménnyel kapcsolatos különleges figyelmeztetésekre és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedésekre (pl. betegek és környezetük oktatása).