

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Enstilar 50 µg/0,5 mg/g külsőleges hab 1x60g** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **átlag alatti (normatív 25%) támogatását** kéri. A kérelem már támogatott hatóanyag új – nem egyenértékű – gyógyszerére vonatkozik.

A készítmény hatóanyaga, a D05AX52 ATC-kódú **kalcipotriol és betametazon dipropionát**, mely jelenleg támogatott normatív átlag alatti (25%) támogatási kategóriában.

Az Enstilar 50 µg/0,5 mg/g külsőleges hab 1x60g alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„Közönséges pikkelysömör helyi kezelése felnőtteknél.”

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

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
közönséges pikkelysömörben szenvedő felnőttek	kalcipotriol és betametazon dipropionát – hab gyógyszerforma (Enstilar)	Daivobet gél, Daivobet kenőcs*	a „tisztá” és „majdnem tisztá” állapotot és PGA ≥ 2 javulást elérő betegek aránya („sikeres terápia”) volt, a hatásosságot a hab esetén a 4. héten, a gél esetén a 8. héten mérték fel**

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján; PGA: Physician’s Global Assessment

*a Kérelmező elemzésében a komparátor a Daivobet gél; ** a PSO-ABLE vizsgálat elsődleges végpontja

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Számos lokális és szisztémás kezelés létezik a psoriasis kezelésére. A kezelést a betegség súlyossága, a releváns társbetegségek, a beteg preferenciái (pl. pénzügyi és kényelmi szempontok), hatásosság és az egyéni terápiás válaszok értékelése alapján szükséges megválasztani.

A kis kiterjedésű plakkos psoriasis kezelésére lokális kortikoszteroidok és ápolókenőcsök alkalmazandók, alternatív terápiaként a kátrány, lokális retinoidok (tazoterén), lokális D-vitamin, antralin adható. Az arc és intertriginosus területek kezelésére lokális takrolimusz vagy pimekrolimusz alkalmazható alternatív vagy szteroid-mentes terápiaként. Az egyes szerek, valamint a lokális fototerápia kombinációs alkalmazása is szükséges lehet.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az azonos hatóanyagú, kalcipotriol és betametazon dipropionát tartalmú Daivobet gél és kenőcs készítmények támogatottak.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező leírása szerint költség-minimalizációs elemzésben az Enstilar hab (kalcipotriol + betametazon-dipropionát [Cal/BD]) komparátora az azonos hatóanyag tartalmú és terápiás javallatú Daivobet gél.

Az OGYÉI TéF kiegészítésként megjegyzi, hogy a terápiás javallatok szövegezésében némi eltérés azonosítható, továbbá, hogy a Daivobet kenőcs is a lehetséges komparátorok közé tartozik.

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 nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti.

Az Enstilar napi egyszeri alkalmazását három 4 hetes, randomizált, kettős vak vagy egyszeresen vak (vizsgáló) klinikai vizsgálatban értékelték több mint 1100 psoriasisos betegen. A Physician's Global Assessment (PGA) szerinti „sikeres kezelés” alapján meghatározott elsődleges végpont szerint az Enstilar statisztikailag szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult, mint bármelyik komparátor és a terápiás választ az alapbetegség mindegyik súlyossági kategóriájában megfigyelték. A vizsgálatok eredményit a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat: Sikeresen kezelt betegek százalékos aránya a test PGA értéke szerint a 4. héten

	Enstilar	Hab vivőanyag	BDP hab vivőanyagban	Kalcipotriol hab vivőanyagban	Daivobet kenőcs	Kenőcs vivőanyag
1. vizsgálat	(N=323) 53,3%	(N=103) 4,8%	–	–	–	–
2. vizsgálat	(N=100) 45,0%	–	(N=101) 30,7%	(N=101) 14,9%	–	–
3. vizsgálat	(N=141) 54,6%	(N=49) 6,1%	–	–	(N=135) 43,0%	(N=51) 7,8%

Forrás: Enstilar alkalmazási előírás

4.2. Relatív hatásosság

A PSO-ABLE - vizsgálatot értékelők előtt vak elrendezésű - fázis 3 vizsgálatban 463 főt randomizáltak a vizsgálati karok egyikére: kalcipotriol + betametazon-dipropionát (Cal/BD) hab, Cal/BD gél, hab adagolóval, gél adagolóval.

Az elsődleges végpont eredményei alapján a 4. héten a Cal/BD hab karon terápiás sikert elérők száma szignifikánsan nagyobb volt, mint a Cal/BD gél karon a 8. héten. (38,3% vs 22,5%; odds ratio [OR]=2,55, 95% CI: 1,46-4,46; $P < 0,001$).

A másodlagos végpontként vizsgált kiindulási értékekhez viszonyított mPASI érték változása, legalább 75%-os mPASI változást elérő betegek aránya (mPASI75), legalább 90%-os mPASI változást elérő betegek aránya (mPASI90) és a sikeres terápia eléréséig eltelt idő eredményei a Cal/BD hab esetében kedvezőbbek voltak, mint Cal/BD gél esetében.

Az eredmények alapján a Cal/BD hab előnyösebbnek mutatkozott a Cal/BD-hez képest a vizsgált végpontok tekintetében, így a PSO-ABLE vizsgálat igazolta, hogy a Cal/BD hab nem rosszabb (jobb) hatásosságú a vizsgált végpontok tekintetében, mint a Cal/BD gél.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A hazai Bőr- és nemibetegségek Szakmai Kollégiuma által összeállított Bizonyítékokon alapuló irányelvek a psoriasis vulgaris helyi kezeléséhez című dokumentum ajánlása szerint a psoriasis lokális kezelésében a kortikoszteroidok és a D3-vitamin analógok kombinációja a psoriasis helyi kezelésére kifejezetten javasoltak. Az oleogél és hab aeroszol formula jobb kozmetikai tolerálhatósága a betegek terápiás együttműködését fokozza. A klinikai hatékonyság, a biztonságosság és a kozmetológiai tolerálhatóság alapján kalcipotriol + betametazon-dipropionát hatóanyag kombináció jelenleg a plakkos psoriasis helyi kezelésében elsőként választandó készítmény (Terápiás ajánlás: ↑↑).

Az AAD-NPF (American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation) 2020-ban megjelent irányelve a kortikoszteroid és D-vitamin analóg kombinációs kezelést „A kategóriájú” ajánlásként javasolja.

A NICE 2017-ben frissített irányelve a törzset és végtagokat, a fejbőrt érintő psoriasis helyi kezelésekként javasolja a kortikoszteroid és D-vitamin származék alkalmazását.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

3. táblázat: A kalcipotriol + betametazon-dipropionát gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	Bruttó fogy. ár/g	Egy fellángolás terápiás költsége
Enstilar hab 1x60 g	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX	XXX Ft
Daivobet 50 µg/0,5 mg/g gél 1x15g	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az Enstilar hab (kalcipotriol + betametazon-dipropionát) terápia a jelenleg támogatott, azonos hatóanyag-tartalmú és terápiás javallatú Daivobet géllal kerül összevetésre, olyan psoriasisos diagnosztizált felnőtt betegek esetében, akiknek a betegsége helyi terápiával kontrollálható.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-minimalizációs elemzés (CMA), mely azonos hatásosságot és biztonságosságot feltételez a jelenleg már támogatásban részesülő komparátor készítménnyel. A terápiás költségek bruttó fogyasztói áron kerülnek bemutatásra, Ft-ban számszerűsítve, az alkalmazási előírás szerinti adagolás alapján számítva. A választott elemzéstípus megfelelőnek tekinthető.

Az elemzésben egy betegség fellángolás kezelésének költségét hasonlítják össze. Az alkalmazási előíratok alapján, az Enstilar hab esetében az ajánlott terápiás időtartam 4 hét, a Daivobet gél esetében pedig 8 hét.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A PSO-ABLE klinikai vizsgálat alapján az Enstilar terápia hatásosabbnak bizonyult, mint a Daivobet gél. A készítmények biztonságossági profilja hasonló. Szenárióelemzés keretében a vizsgált készítmény költséghatékonyságát a Daivobet kenőccsel szemben is vizsgálták, melyhez szintén közvetlen összehasonlító vizsgálat áll rendelkezésre (Study 35 klinikai vizsgálat).

Az egészség-gazdaságtani elemzés a direkt gyógyszerköltségek összevetésére fókuszál. A Kérelmező a gyógyszeres kezelés költségeinek meghatározásához hazai, finanszírozói adatforrásokból származó, PUPHA törzsben publikált árakat, illetve az alkalmazási előírásban rögzített dózizásokat vette alapul.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A költség-minimalizációs elemzés során, *alap esetben*, az Enstilar hab és a Daivobet gél terápiák gyógyszerköltségét hasonlították össze, egy betegség fellángolás alkalmával. Az Enstilar habbal egy fellángolás kezelésének költsége XXX Ft, míg a Daivobet géllal XXX Ft.

Az *első* *szcenárióban* az Enstilar hab és a Daivobet gél, valamint kenőcs klinikai vizsgálataiban megfigyelt dózisok átlagával, mint alternatív dózissal számoltak. Egy fellángolás kezelési költsége az Enstilar hab terápiával (XXX Ft) alacsonyabb, mint a Daivobet gél (XXX Ft), vagy kenőcs (XXX Ft) készítményekkel.

A *második* *szcenárióban* testfelszín alapú kalkulációt alkalmaztak. Egy fellángolás kezelésének költsége enyhe és közepes súlyos betegség esetén is alacsonyabb, mint a Daivobet készítményekkel.

4. táblázat: A második szcenárió eredményeinek összefoglalása

Enyhe betegség		
Készítmények	Szükséges doboz/fellángolás	Terápiás költség/fellángolás
Enstilar hab 60g	0,7	XXX Ft
Daivobet gél 15g	5,6	XXX Ft
Daivobet kenőcs 15g	2,8	XXX Ft
Közepes súlyos betegség		
Készítmények	Szükséges doboz/fellángolás	Terápiás költség/fellángolás
Enstilar hab 60g	1,5	XXX Ft
Daivobet gél 15g	12,1	XXX Ft
Daivobet kenőcs 15g	6,1	XXX Ft
Közepes súlyos betegség		
Készítmények	Szükséges doboz/fellángolás	Terápiás költség/fellángolás
Enstilar hab 60g	2,3	XXX Ft
Daivobet gél 15g	18,7	XXX Ft
Daivobet kenőcs 15g	9,3	XXX Ft

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A várható betegszámokat hazai epidemiológiai adatok helyett, -a psoriasis indikációban felhasznált dobozszámból kiindulva-, a befogadást követő első három évben tervezett dobozszám (6 600; 11 550; 14 325 doboz), valamint a betegenkénti átlagos, éves dobozfelhasználás (0,7 doboz) alapján határozták meg. A Kérelmező becslése alapján, a befogadást követő első évben 9 476 beteg, a második évben 16 582 beteg, míg a harmadik évben 20 566 beteg kezelése valósulhat meg.

A komparátor készítmények jelenlegi piaci részesedésének számítása során a NEAK 2020-as, publikus forgalmi adatait az egyes komparátor készítmények psoriasis indikációban történő becsült felhasználási arányával súlyozták. Az egy főre jutó dobozfelhasználást publikus betegszám és gyógyszerforgalmi adatok alapján határozták meg. Valamint azt feltételezték,

hogy az Enstilar befogadás esetén a komparátor terápiáktól jelenlegi részesedésük arányában fog elvenni piacot. Majd a komparátor terápiák dobozsámát, piaci részesedését az elemzés három évében állandónak tekintették.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező a költségek meghatározásához hazai, finanszírozói adatforrásokból származó árakat, illetve az átlagos dobozfelhasználást vette alapul. A költségvetési hatás elemzésben a bruttó fogyasztói árra eső támogatási összeggel számoltak.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, Enstilar terápia összegzett bruttó költségvetési hatása megközelítőleg XXX, XXX, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben. A komparátor készítmények költségeit is figyelembe véve a nettó költségvetési hatás a befogadást követő első három évben rendre XXX Ft, XXX Ft, illetve XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A PSO-ABLE vizsgálat statisztikai elemzése szokatlan módon kapcsolati mutatóként esélyhányadost alkalmaz, valamint a zavaró tényezőkre történő korrekciókra rétegzett elemzést használ. A TéF a közleményben szereplő adatokra támaszkodva kiegészítő elemzéseket készített, melyek megerősítették a válaszadási arányokban leírt különbség irányát és statisztikai szignifikanciáját, illetve igazolták a korrekció hatását a nyers esélyhányados-becslésekre is.

Az elemzés a rövidtávú terápia esetén (a betegség fellángolásainak kezelésére) nyújt információt a készítmények relatív hatásosságára és a költséghatékonyságára vonatkozóan. A hosszútávú kezelésre vonatkozóan nem készült összevetés.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja, hogy az alkalmazási előírások alapján figyelembe vett felhasználási idő különböző az Enstilar hab (4 hét) és a Daivobet gél (8 hét) esetében.

A PSO-ABLE klinikai vizsgálatban 12 héten túl követték a betegeket, az Enstilar hab esetében nagyobb volt a felhasználási arány, mint a Daivobet gél esetében. Ezek alapján az Enstilar hab lokális terápia XXX Ft-tal drágábbnak bizonyult.

Továbbá az OGYÉI/40242-3/2021 adatkérés alapján, a betegek, több, mint fele évente csak egy doboz Daivobet gélt váltott ki, 2015-2020 időintervallumra vonatkozóan. Átlagosan csupán a betegek 3,8%-a váltotta ki legalább háromszor a Daivobet gélt.

A várható piaci részesedések meghatározásakor nem kalkuláltak azzal a lehetőséggel, hogy az Enstilar több, párhuzamosan alkalmazott egykomponensű készítményt vált le egy betegre vonatkoztatva.

A kasszahatás elemzésben, az IQVIA adatelemzés alapján készült saját számításból indultak ki és a becsült dobozsámok és átlagos dobozfelhasználás alapján számolták ki a várható betegszámokat. Az Enstilar terápiára alkalmas betegek száma így 77 241 főnek adódott. Ez a betegszám felülbecsült lehet, mert egy beteg több készítményt is kiválthat azonos időszakon belül.

8. Nemzetközi kitekintés

A skót értékelő-iroda 2016-ban, az egyszerűsített beadást követően javasolta az Enstilar hab készítmény támogatásba való befogadását. A vizsgált indikáció a psoriasis vulgaris volt, felnőtt betegek esetében. A készítmény befogadásának költségvetési hatását minimálisra becsülték.

A francia HAS HTA iroda 2017-ben értékelte a készítményt. A benyújtott evidenciák alapján az Enstilar hab szuperiornak bizonyult a kenőcs és gél formákhoz hasonlítva. A Daivobet és a Xamiol komparátorokhoz viszonyítva kismértékű javulás volt megfigyelhető a hatásosságban. A HAS az Enstilar klinikai hozzáadott értékét kismértékűnek ítélte (ASMR IV).

Az NCPE 2016-os gyors értékelése alapján javasolt az Enstilar támogatása.

A többi a TéF által követett technológia-értékelő iroda honlapján nem érhető el értékelés a kérelmezett készítményről.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján az Enstilar készítmény nem nyújt kevesebb egészségnyereséget, mint a komparátor Daivobet gél készítmény.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, ugyanakkor az új hab gyógyszerforma alkalmazása beteg-együttműködési szempontokból előnyösebb lehet, valamint befogadása esetén választékbővítő készítményként szolgálhat.

A benyújtott elemzés alapján, a komparátorral szemben a vizsgált technológiára vonatkozóan, minden scenárióban teljesül a költségminimalizáció elve. Az Enstilar költségmegtakarítást jelent a finanszírozónak az azonos hatóanyagú, de eltérő gyógyszerformájú Daivobet géllal szemben.

A benyújtott költségvetési-hatás elemzés alapján, az Enstilar társadalombiztosítási támogatásba vétele mérsékelt támogatáskiáramlással járna.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatóságát nehezítik a való életben alkalmazott adagolást érintő bizonytalanságok, valamint a vártnál kisebb Daivobet forgalmi arányok.