
Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető *FenoSwiss 160 mg kemény kapszula 30x készítmény* **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga a C10AB05 ATC kódú *fenofibrate*, mely **jelenleg támogatott**.

A *FenoSwiss 160 mg kemény kapszula 30x készítmény* **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül:**

Normatív 80%, referenciaárazás keretei között.

A *FenoSwiss 160 mg kemény kapszula 30x készítmény* alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

A *FenoSwiss 160 mg kemény kapszula 30x adjuváns kezelésként* javasolt diéta vagy egyéb nem-gyógyszeres kezelés (pl. testmozgás, súlycsökkentés) kiegészítéseként:

- *Súlyos hypertriglyceridaemia kezelésére alacsony HDL-koleszterinszinttel vagy anélkül*
- *Kevert hyperlipidaemia kezelésére, amikor a statin-kezelés ellenjavallt vagy nem tolerálható.*
- *Kevert hyperlipidaemia kezelésére magas kardiovaszkuláris kockázatú betegeknél statin-terápia mellett, ha a trigliceridszint és a HDL-koleszterinszint nincs megfelelően szabályozva.*

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	FenoSwiss 160 mg kemény kapszula 30x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Bausch Health Ireland Limited 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24PPT3 Írország
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-20826/01
Forgalomba hozatal dátuma:	2009. április 7. Legutóbbi megújítás dátuma: 2015. április 1.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	2009. április 7.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	-
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2021.10.11-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2021.11.30-i véleményezési határidővel. A kérelem megfelel a formai és tartalmi követelményeknek.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A *hypertriglyceridaemia*, illetve az emelkedett triglicerid szinttel járó *dyslipidaemia* terápiája során (diéta vagy egyéb nem-gyógyszeres kezelés, pl. testmozgás, súlycsökkentés mellett) az alábbi kezelések jöhetnek szóba:

- **Fibrátok:** PPAR agonisták, a Peroxisome Proliferator Activated Receptor α aktiválói, ezáltal a zsírbontás serkentői. A mindennapos gyakorlatban, napjainkban az alábbi szereket alkalmazzák:
 - fenofibrate
 - gemfibrozil
 - bezafibrate
 - ciprofibrate

Megjegyzendő, hogy trigliceridszint-emelkedés nélkül nem ajánlják a használatukat az LDL-szint csökkentésre vagy a HDL-szint emelése céljából. Amennyiben a statin terápia fibrátokkal történő kiegészítése szükséges, fenofibrate választandó (tekintettel a myopathia emelkedett rizikójára), ugyanakkor a rendelkezésre álló evidenciák alapján nem javasolható a statin-fibrát kombináció rutinszerű alkalmazása.

- **Omega-3-zsírsavak** [legfőképpen az *icosapent ethyl* (tisztított eikozapentaénsav)]: A többszörösen telítetlen zsírsavak egyik alcsoportja (polyunsaturated fatty acid, PUFA). Az LDL-koleszterinszintet enyhén emelhetik. Csökkenthetik a szisztolés és diasztolés vérnyomást, továbbá szívfrekvencia csökkentő hatással is bírnak.
- **Niacin (nikotinsav):** Nikotinamidon keresztül NAD⁺-á (vagy a hidrid ekvivalens NADH-vá) konvertálódva számos metabolikus folyamatban koenzimként vesz részt. Szerepet játszik a szabad zsírsavak zsírszövetből történő felszabadulásának gátlásában, növeli a lipoprotein lipáz aktivitását).

Elsősorban hypercholesterinaemiában alkalmazott, de trigliceridszintet is csökkentő szerek:

- **Statinok:** HMG CoA reduktáz inhibitorok, ezáltal a koleszterin bioszintézis gátlói. Elsősorban hypercholesterinaemia és kevert hyperlipidaemia kezelése, ezáltal a kardiovaszkuláris rizikó csökkentése céljából alkalmazzák. A rendelkezésre álló kezelési alternatívák közül a statinok csökkentik a leghatékonyabban az LDL-koleszterinszintet.
- Egyes LDL-koleszterin szintjét csökkentő szerek - pl. a koleszterin felszívódását gátló *ezetimibe* - enyhén csökkenti a triglicerid szintet is.
- **PCSK9 inhibitorok** (Evolocumab, Alirocumab): primer hyperlipidaemiában, szekunder kardiovaszkuláris prevenció céljából, illetve familiáris hypercholesterinaemia kezelésére alkalmazott monoklonális antitestek, melyek a

PCSK9 enzim (szerin proteáz, mely az LDL-R degradációját végzi LDL-C-vé) működését gátolják.

Mivel a hypertriglyceridaemia emelkedett pancreatitis rizikóval jár (különösen 5.6 mmol/l trigliceridszint felett), így a trigliceridszint csökkentése nem csupán a kardiovaszkuláris rizikó csökkentése, de a *hypertriglyceridaemia indukálta pancreatitis (HTGP) prevenciója* szempontjából is szükséges.

1. táblázat: Az egyes, triglicerid szintet csökkentő szerek összehasonlítása

	Hatás	TG csökk.	LDL csökk.	HDL növ.	CV rizikó csökk.	Mellékhatás
<i>Fibrátok</i>	PPAR α agonista	40-55%	20-35%	10-30%	Nem*	májenzim-emelkedés, kreatin kináz emelkedés, myopathia/rhabdomyolysis
<i>Omega-3 zsírsav</i>	Csökkenti a májban a VLDL képződését	20-50%	- enyhén növelheti	-	Igen**	hányinger, hasmenés, emelkedett pitvarfibrilláció rizikó
<i>Niacin</i>	metabolikus folyamatokban koenzim (NAD ⁺ , NADH)	25-30%	10-25%	15-35%	Nem	GI tünetek, hyperurikaemia, inzulinrezisztencia romlása, májenzim-emelkedés
<i>Statinok</i>	HMG CoA reductáz inhibitor	10-33%	30-63%	~5%	Igen	izomtoxicitás, májfunkció-zavar és proteinuria
<i>Ezetimibe</i>	koleszterin felszívódását gátolja	7-8%	17-36%	-	Igen	GI tünetek, fáradtság, fejfájás, májenzim-emelkedés
<i>PCSK9 inhibitor</i>	PCSK9 enzim gátlása	2-23%	38-72%	4-9%	Igen	helyi reakció (szubkután adminisztráció)

* kivéve nonfatális AMI (FIELD study)

** REDUCE-IT study során a statin mellé adott icospent ethyl szignifikánsan csökkentette a kardiovaszkuláris rizikót

Forrás: UpToDate

Nemzetközi irányelvek:

2. táblázat Hypertriglyceridaemiára vonatkozó nemzetközi irányelvek

	HTG (1.7-5.6 mmol/l)	HTG (≥5.7 mmol/l)	Statin mellé fibrát adható?	CV csökk. céljából fibrát adható?	pancreatitis prevenció
<i>UptoDate</i>	- diéta - életmód - LDL csökk. - CV rizikó csökk.	- magas CV rizikó: omega-3-zsírsav - alacsony CV rizikó vagy perzisztáló HTG: fibrát +/- omega-3-zsírsav - válogatott esetekben niacin	igen		
<i>ACC/AHA* (2018)</i>		fibrát	igen	statin mellé igen	fibrát
<i>ACC** (2018)</i>	statin	— —	— —	— —	— —
<i>ESC/EAS*** (2016)</i>	- HTG + magas CV rizikó: statin - statin mellett perzisztáló HTG: +fibrát		igen	kétséges	fibrát +/- omega-3 / niacin
<i>ESC/EAS pocket guidelines (2019)</i>	- HTG + magas CV rizikó: statin - statin mellett perzisztáló HTG: +icosapent ethyl - statin mellett HTG>2.3 mmol/l: statin + feno- /bezafibrate		igen	a felsorolt feltételek mellett igen	
<i>Endocrine Society**** (2012)</i>	fibrát monoterápia / fibrát + statin		igen		első vonalban fibrát
<i>AAFP***** (2020)</i>	- diéta - CV rizikó vagy emelkedett LDL: statin - statin mellett HTG: icosapent ethyl	fibrát / omega-3 zsírsav / niacin		nem	- fibrát / omega-3 / niacin - első vonalban fibrát
<i>CCS***** (2016)</i>	icosapent ethyl, fibrát adható		CV csökk. céljából, LDL célértéknél nem	statin mellé, LDL célérték esetén nem	

* *American College of Cardiology and American Heart Association*

** *American College of Cardiology*

*** *European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society*

**** *Endocrine Society's CGS and Clinical Affairs Core Committee*

***** *American Academy of Family Physicians*

***** *Canadien Cardiovascular Society*

Hazai irányelvek:

Az adott indikációban nem áll rendelkezésre hatályos, hazai irányelv vagy finanszírozási protokoll.

A *Belgyógyászati Szakmai Kollégium* által készített, a *Nemzeti Erőforrás Minisztérium* a zsíryanycsere-zavarokról (dyslipidaemiákról) szóló szakmai irányelve (2010-2013-ig volt érvényben) alapján a lipidcsökkentő kezelés elsődleges célpontja az LDL-koleszterin szintjének csökkentése, másodlagos célpontja a HDL-koleszterin szintjének növelése, és harmadlagos célja a triglicerid szintjének csökkentése. Amennyiben a triglicerid szaporulat dominál, elsősorban a kifejezettebb triglicerid csökkentő hatással rendelkező fibrátok és nikotinsav a választandó szer. Ha a kiindulási triglicerid érték meghaladja a 4,5 mmol/l-t, az életmódbeli változtatás mellett kezdettől fogva gyógyszeres kezelés is ajánlott. V típusú hyperlipoproteinaemiában fibrát + nikotinsav vagy fibrát + omega-3 zsírsav kombináció is szóba jön. A statin terápia fibrátokkal történő kombináció akkor jön szóba, ha II/b típusú hyperlipoproteinaemiában a statin kezelés során a koleszterinszint normalizálódik, de a triglicerid szint magas marad. A gemfibrozil statinnal történő kombinációja nem javasolt.

Az *Egészségügyi Minisztérium* hyperlipoproteinaemiák kezelésére vonatkozó szakmai protokollja (2008) szerint hypercholesterinaemiával együtt járó, II/b típusú hyperlipoproteinaemia-fenotípus képében megjelenő hypertriglyceridaemia esetén az LDL-szint kezelésére vonatkozó irányelvek szerint kell eljárni, melynek csökkentésére elsősorban a statinok alkalmasak. Ha a kezelés során a trigliceridszint magas marad, óvatos statin-fibrát kombináció szóba jöhet. Azokban a nem gyakori esetekben, amikor II/b típusban az LDL-szint a normál tartományban van (<3,2-3,4 mmol/l), elkezdhető fibrátokkal a kezelés.

A 2020-as *Kardiovaszkuláris Konszenzus* hypertriglyceridaemiára vonatkozó ajánlásaiban a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésére, magas kockázatú betegeknél, 2.3 mmol/l trigliceridszint felett a statin kezelés választandó elsőként. Nagy vagy nagyon nagy rizikójú betegek esetében, akiknél a statin kezelés ellenére perzisztál a magas trigliceridszint (1.5-5.6 mmol/l), n-3 PUFA (icosapent ethyl) statinnal történő kombinációja megfontolandó. Az elsődleges megelőzésben azok a betegek, akiknek az LDL-szintje célértéken van, de a trigliceridszint meghaladja a 2.3 mmol/l-t, fenofibrate vagy bezafibrate statinnal kombinálva

megfontolható. Ugyanez vonatkozik a nagy rizikójú betegekre, akiknek az LDL-szintjük célértéken van. A dyslipidaemiára vonatkozó ajánlásokban a fibrátok nem szerepelnek.

A Magyar Nephrológiai Társaság hyperlipidaemia kezelése vonatkozó ajánlásában (2011) hypercholesterinaemiában vagy kombinált hyperlipidaemiában statin kezelést javasol, kifejezett hypertriglyceridaemiában, statin terápia hatástalansága esetén fibrát adását ajánlja krónikus vesebetegség esetén is. Ugyanakkor statinok és fibrátok együttes adása 60 ml/p alatti eGFR esetén ellenjavallt. A fibrátok már mérsékelt veseelégtelenség esetén is inkább kerülendők a miopathia veszélye miatt, dózisuk csökkentendő, 30 ml/p eGFR alatt csak a gemfibrozil alkalmazható.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A Fenoswiss 160 mg kemény kapszula a szintén fenofibrate hatóanyagú Lipidil 145 mg filmtablettával és a Lipidil Supra 160 mg filmtablettával helyettesíthető, a Fenoswiss forte 267 mg kemény kapszula a Lipidil 267 mg kemény kapszulával helyettesíthető. A felsorolt originális és generikus készítmények egyaránt normatív 80%-os támogatásban részesülnek, hatóanyagfix csoportban, referenciaárazás keretei között.

A Fenobrat 250 mg retard kemény kapszula szintén normatív 80%-os támogatásban részesül, terápiafix csoportban, melyben a ciprofibrate (Liponor) is helyet foglal. Korábban a bezafibrate hatóanyagú Bezalip is a csoport tagja volt, de 2021. szeptemberében törlésre került a PUPHA-ból.

Hazánkban gemfibrozil hatóanyag tartalmú fibrát készítmény is elérhető (Innogem 300 és 600 mg), támogatásban nem részesül.

Icosapent ethyl és Omega-3-acid ethyl esters 90 hatóanyagú, illetve nicotinic acid hatóanyagú készítmények laropiranttal (a niacin okozta facialis flush csökkentése céljából, nem rendelkezik lipidcsökkentő hatással) kombinációban szintén támogatás nélkül elérhetőek.

A statinok Normatív 80%-os támogatásban részesülnek, az ezetimibe hatóanyagú készítmények EÜ90 1/e. pont szerint támogatottak, a PCSK9 inhibitorok támogatás nélkül elérhetőek. Bár megjegyzendő, hogy ezen készítmények indikációs köre csak részben fed át a fibrátokéval.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

Hatásmechanizmus:

FenoSwiss 160 mg kemény kapszula 30x készítmény hatóanyaga a fenofibrate, mely egy fibrinsav-származék, ami lipidcsökkentő hatását a peroxiszóma proliferátor aktiválta alfa-

receptor (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha – PPAR α) aktiválásán keresztül fejti ki (a receptor minden olyan szövetben megtalálható, ami az étkezési zsírok, legfőképpen a koleszterin és a triglicerid lebontásában részt vesz). Növeli a lipolízist és az aterogén hatású, trigliceridben dús partikulumok eliminációját a plazmából azáltal, hogy aktiválja a lipoprotein-lipázt.

Alkalmazás módja:

FenoSwiss 160 mg kemény kapszula per os készítmény, javasolt dózisa: egy 160 mg fenofibrátot tartalmazó kapszula naponta egyszer. A terápia előtt elkezdett diétát folytatni kell. A beteg kezelésre adott válaszát a szérumlipidértékek rendszeres ellenőrzésével kell monitorozni. Ha néhány hónap elteltével sem alakul ki adekvát válasz, kiegészítő vagy más kezelési módok alkalmazását kell megfontolni.

Engedélyezés jogalapja: Generikus

Engedélyezési eljárás: Decentralizált

A fenofibrate hatásosságát és biztonságosságát az alábbi Klinikai vizsgálatok során elemezték:

FIELD (2005):

Multinacionális, randomizált, placebo-kontrollált, prospektív study, melybe n=9795, 2-es típusú cukorbetegségben (NIDDM) szenvedő beteget vontak be. A betegek 1:1 arányban részesültek vagy 200 mg fenofibrate terápiában (n=4895), vagy placebot kaptak (n=4900).

A vizsgálat *elsődleges végpontjai* a koronária események (koronária betegség okozta halál, nem fatális miokardiális infarktus) első előfordulása volt. A *másodlagos végpontok* a következők: major kardiovaszkuláris események (koronária betegség okozta esemény, összes stroke, egyéb kardiovaszkuláris halálok), összes kardiovaszkuláris esemény (major kardiovaszkuláris események ÉS koronária vagy carotis revaszkularizáció), koronária betegség okozta halál, összes kardiovaszkuláris halál, haemorrhagiás és nem haemorrhagiás stroke, koronária és perifériás revaszkularizációs beavatkozás, ok-specifikus nem koronária eredetű mortalitás, öszmortalitás. *Harmadlagos végpontok:* vaszkuláris és neuropátiás amputáció, nem halálos kimenetű tumoros megbetegedés, vesebetegség progressziója, diabéteszes retinopátia lézeres kezelése, angina pectoris miatti hospitalizáció, az összes kórházi tartózkodás száma és időtartama. A medián követési idő 5 év volt.

A vizsgálati *eredmények* alapján az összkoleszterin szintjének relatív csökkenése 4 hónap elteltével 11% a fenofibrate csoportban a placebo csoporthoz képest, az LDL-koleszterinszint relatív csökkenése 12%, a trigliceridé 29%, a relatív HDL-koleszterinszint növekedés 5%. Ez a különbség a teljes betegcsoportban az idő előrehaladtával csökkent, azon betegek csoportjában maradt fent, akik nem részesültek egyéb lipidcsökkentő kezelésben, de a HDL koleszterin szintjének relatív csökkenése ebben az esetben is 2%-ra csökkent. A placebo csoportban a betegek 17%-a, a fenofibrate csoportban a betegek 8%-a kezdett egyéb lipidcsökkentő terápiát ($p < 0.0001$), ami az esetek 93-94%-ában statin terápiát jelentett. A *primer végpont* tekintetében a placebo csoport betegeinek 5.2%-ában ($n=256$), a fenofibratot szedő betegek 5.9%-ában ($n=288$) lépett fel koronária esemény, ez egy 11%-os, nem szignifikáns relatív csökkenést jelent (HR: 0.89, 95% CI: 0.75–1.05; $p=0.16$). A fenofibrate hatása azoknál a betegeknél volt kifejezettebb, akiknél korábban nem dokumentáltak kardiovaszkuláris megbetegedést (19%, $p=0.004$) vagy fiatalabb életkorúak voltak (<65 év, 20%, $p=0.003$). A *nem fatális infarktus* előfordulási arányában 24%-os relatív csökkenés volt megfigyelhető a fenofibrate hatására (HR: 0.76, CI: 0.62–0.94; $p=0.010$), viszont nem szignifikáns mértékben nőtt a koronária megbetegedéssel összefüggő mortalitás (HR: 1.19, CI: 0.90–1.57; $p=0.22$). A *szekunder végpontok* tekintetében az alábbi megállapítások tehetők: Az össz. kardiovaszkuláris esemény szignifikánsan csökkent, a különbség 2 év után lett számottevő, az 5 éves kiértékeléskor fenofibrate hatására 13.9%-ról 12.5%-ra csökkent (HR: 0.89, CI: 0.80–0.99; $p=0.035$). A *koronária revaszkularizáció* 21%-al csökkent (HR: 0.79, CI: 0.68–0.93; $p=0.003$). A teljes mortalitás 6.6% volt a placebo karon, 7.3% a fenofibrate karon ($p=0.18$). A fenofibrate kezelésben részesülő csoportban kevesebb volt az *albuminuria progressziójának* aránya ($p=0.002$), és a fenofibrate vizelet kreatininszint emelkedésére gyakorolt hatása is hasonló volt ($p=0.001$). A fenofibrate csoportban továbbá kisebb volt a lézeres terápiát igénylő *retinopátia* előfordulási aránya (HR: 0.79, CI: 0.68–0.93; $p=0.0003$), ez 1.6%-os relatív csökkenést jelent.

Összességében a fenofibrate kezelést *jól tolerálták* a betegek, a felfüggesztett terápiák aránya hasonló volt a két betegcsoportban (0.5% volt a placebo és 0.8% a fenofibrate esetén a lehetséges, súlyos mellékhatások előfordulási aránya). Rhabdomyolysis egy beteg esetében fordult elő a placebo karon, és 3 beteg esetében a fenofibratot szedőknél (egyik beteg sem részesült statin terápiában). A fenofibrat terápiában részesülők esetében enyhén nőtt a pancreatitis előfordulási aránya (0.8% vs. 0.5%, $p=0.031$) és a pulmonaris embolia is gyakrabban fordult elő (1.1% vs. 0.7%, $p=0.022$), a mélyvénás trombózis esetében a különbség nem volt szignifikáns ($p=0.074$).



Összességében, a vizsgálati eredmények alapján a fenofibrate nem csökkentette szignifikáns mértékben a primer végponton vizsgált koronária események rizikóját. Ugyanakkor a nem fatális miokardiális infarktus és a revaszkularizáció arányát szignifikánsan csökkentette.

ACCORD (2010):

Multinacionális, randomizált, placebo-kontrollált, prospektív study, melybe n=5518 simvastatinnal kezelt NIDDM-ben szenvedő beteget válogattak be. A betegek a simvastatin terápia mellett 1:1 arányban részesültek fenofibrate terápiában (n=2765) vagy placebot kaptak (n=2753).

Az átlagos követési idő 4.7 év volt az elsődleges végpont esetén, 5.0 év az össz. halálozási arány tekintetében. A vizsgálat *primer végpontja* a nem fatális miokardiális infarktus, nem fatális stroke vagy a kardiovaszkuláris okú halál első előfordulása. A *másodlagos végpontok* a következők: a primer végpont kombinációja a revaszkularizációval vagy kongesztív szívelégtelenséggel („kiterjesztett macrovascularis végpont”); fatális koronária esemény + nem fatális miokardiális infarktus + instabil angina („major coronaria betegség események”); nem fatális miokardiális infarktus; fatális vagy nem fatális stroke; nem fatális stroke;

bármilyen okú halál; kardiovaszkuláris okú halál; szívelégtelenség okozta halál vagy hospitalizáció.

A vizsgálati *eredmények* alapján a primer végpont éves rátája fenofibrate csoportban 2.2%, placebo csoportban 2.4% (HR: 0.92; CI: 0.79-1.08; p = 0.32). A másodlagos végpontok terén szignifikáns eredményt nem detektáltak. Az éves halálozási ráta 1.5% vs. 1.6% volt (HR: 0.91; 95% CI: 0.75-1.10; p = 0.33). Az alcsoportelemzés alapján a hatásosság heterogén volt az egyes alcsoportokban. A primer végponton a fenofibrate előnyösen hatott a férfiak esetében (11.2% vs. 13.3%), míg a nők csoportjában hátrányként jelent meg (9.1% vs. 6.6%, p=0.01). A kezdeti lipidszintek szerint felosztott alcsoportok esetén a fenofibrate kezelés a magas kezdeti triglicerid (≥ 2.3 mmol/l) és alacsony kezdeti HDL-koleszterinszinttel rendelkező betegek (≤ 0.88 mmol/l) esetén bizonyult hatásosnak (12.4% vs. 17.3%, p=0.057, a többi alcsoportban a primer végpont egyöntetűen 10.1%-ban fordult elő). A lipidszintek az egyes terápiák hatására az alábbiak szerint alakultak:

- LDL-koleszterin: 2.59→2.1 mmol/l a fenofibrate csoportban, 2.61→2.07 mmol/l a placebo csoportban
- HDL-koleszterin: 0.98→1.07 vs. 0.99→1.05 mmol/l
- Triglicerid: 1.85→1.38 vs. 1.81→1.63 mmol/l

A *mellékhatások* vizsgálata során a normál tartomány felső határát 10x-esen meghaladó kreatin-kináz emelkedés 0.4%-ban fordult elő a fenofibrate és 0.3%-ban a placebo csoportban, a normál tartomány felső határát 3x-osan meghaladó alanin aminoszferáz enzimemelkedés 1.9% vs. 1.5%-ban. A terápiát a betegek 2.4% vs. 1.1%-a hagyta abba a GFR csökkenése miatt (a hemodialízis és a végstádiumú veseelégtelenség aránya nem különbözött a két csoportban).

Összességében a primer végpont előfordulási aránya nem csökkent a fenofibrate kezelés hatására, mindezek alapján a szimvastatin-fenofibrate kombinációs terápia rutinszerű alkalmazása nem ajánlható az NIDDM-ben szenvedő betegek számára.

Relatív hatásosság:

A fibrátok, omega-3 zsírsav és niacin, illetve a különböző fibrát csoporton belüli hatóanyagok relatív hatásosságáról kevés a rendelkezésre álló adat. Átfogó, közvetlen összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre.

A különböző fibrát hatóanyagok között sincs preferencia. A statinokkal történő kombináció esetére készült klinikai vizsgálat, melynek alapján a fenofibráttal történő kombináció esetén alacsonyabb volt az izmokat érintő mellékhatások előfordulása, mint a gemfibrozil esetén. A fibrátok közül bezafibrate hatása a legnagyobb a HDL-koleszterinre, fenofibraté a legkisebb.

Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a bezafibrate hatása kissé eltér a többi fibrátétól, mivel nem szelektíven hat a PPAR-ra, ezáltal csökkenti az éhomi vércukor-, HbA1c szinteket, illetve az inzulin rezisztencia és a NIDDM előfordulását is.

A fibrátok és a niacin hatása kiterjed az összkoleszterin, TG-, LDL-, HDL-szintekre, LDL denzitásra, de a kardiovaszkuláris rizikót csökkentő hatásuk nem bizonyított. A niacin HDL-t emelő hatása kifejezettebb. A TG szintre gyakorolt hatás ugyanakkor a fibrátok esetén a legnagyobb. Az omega-3 zsírsavak hatékonyan csökkentik a TG szintet, viszont nem hatnak az összkoleszterin, HDL- és LDL-szintekre, sőt az utóbbit még enyhén növelheti nagyon magas TG szint esetén. Ellenben a REDUCE-IT study során a statin mellé adott icospent ethyl szignifikánsan csökkentette a kardiovaszkuláris rizikót a primer végponton (kardiovaszkuláris halál, nonfatális miokardiális infarktus, nonfatális stroke, koronária revaszkularizáció, instabil angina).

A fenofibrate statinokkal szembeni előnye a kifejezettebb TG csökkentő és HDL-koleszterin emelő hatása, illetve az LDL partikulumok denzitásának kedvezőbb irányba történő

elmozdítása, ugyanakkor a statinok LDL-koleszterint csökkentő hatása kifejezettebb, illetve a kardiovaszkuláris rizikót csökkentő hatásukra számtalan evidencia áll rendelkezésre, míg ez utóbbi a fibrátok esetében bizonytalan.

A fenofibrate és ezetimibe hatásosságát összehasonlító klinikai vizsgálatban az EZE+FENO kombinációs terápia szuperior volt az EZE és FENO monoterápiákkal szemben az LDL-, non-HDL-koleszterin és apolipoprotein B szinteket illetően, a HDL- és TG szintek szignifikánsan nagyobb mértékben változott a FENO és az EZE+FENO karokon a placebohoz képest, az LDL partikulumok denzitása kedvezőbb volt a FENO és EZE+FENO karokon az EZE terápiához és a placebohoz képest.

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

Az elemzés a *FenoSwiss 160mg kemény kapszula* áremelésére vonatkozik. A készítmény jelenlegi termelői ára XXX Ft/doboz, bruttó fogyasztói ára XXX Ft/doboz. Az előbbi emelését kéri a Kérelmező XXX%-kal XXX Ft/dobozra, ami XXX Ft/dobozos új bruttó fogyasztói árat jelentene.

A Kérelmező az áremelést azzal indokolja, hogy a globálisan emelkedő árak miatt a jelenlegi ár mellett a Kérelmező nem tudna a magyar piacra termékmennyiséget allokálni.

A **Technológaia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a jelen kérelem tárgyát képező készítmény befogadása (2016) óta a fogyasztó árindex szerint mért infláció mértéke 12% volt, amely [XXX], mint a jelenleg kérelmezett áremelés.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A Kérelmező elemzését az PUPHA adatbázisra és NEAK publikusan elérhető gyógyszerforgalmi adataira alapozta.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a PUPHA adatai alapján megállapította, hogy az áremelés után is a kérelmezett termék marad a legalacsonyabb árú fenofibrát tartalmú készítmény, mivel az állítása szerint továbbra is XXX% árelőnnyel bír a *Lipidil* brand alatt futó készítményekkel szemben.

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a legolcsóbb a Kérelmező által is figyelembe vett komparátor (*Lipidil 145 mg filmtabletta*) csupán XXX%-kal lenne drágább NTK-ban számolva, mint az emelt árú *FenoSwiss*.

A Kérelmező számszerűsítette, hogyan változna az egységesnek tekintett fenofibrát piac, ha az áremelés megvalósul az összes általa forgalmazott termékénél, vagy, ha az összes általa forgalmazott, fenofibrát tartalmú termék kivonásra kerül. Ennek során figyelembe veszi a fenofibrát tartalmú készítmények DOT forgalmát és feltételezi, hogy vagy az áremelést, vagy a komparátor árszínvonalát követve, a finanszírozás alapjául szolgáló referencia ár emelkedik. Ezek alapján a Kérelmező XXX Ft többlet támogatás kiáramlást szemszerűsít abban az esetben, ha elfogadásra kerül az áremelés és XXX Ft-ot, ha Kérelmező kivonul és az egész piacot a komparátor termékekkel látják el. Ezek alapján a Kérelmező szerint évi XXX Ft-tal kisebb támogatási kiáramlás többletet vár, ha nem kell kivonulnia. Ebből a Kérelmező szerint XXX Ft jut számára, míg a maradék a komparátor termékek forgalmazójához fog jutni. Ez alapján a Kérelmező véleménye szerint az áremelés elfogadása kedvezőbb a finanszírozó számára, mintha a terméket kivonnák a piacról.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Kérelmező számításai során végig kerekített értékekkel számolt. A fentebb bemutatott számok a TéF által, kerekítés nélkül, megismételt számításokból származnak.

4.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A bemutatott elemzés két főbb limitációval rendelkezik, a már említett, kerekítésből következő hibákon kívül.

Első ezek közül, hogy a Kérelmező elemzése során nem vette figyelembe azt, hogy az általa vizsgáltakon kívül is van egy fibrát hatóanyagot tartalmazó készítmény támogatásban, a ciprofibrát tartalmú *Lipanol 100 mg kemény kapszula*. Ezutóbbi a *FenoBrat*-tal azonos terápia fix csoportba van besorolva és ellentétben a Kérelmező által felsorolt komparátorokkal ez a termék a jelenlegi árszínvonalon is költségarányosban van a *FenoBrat* készítménnyel.

Másodjára fontos megemlíteni, ahogyan a Kérelmező elemzésében ki is emeli, hogy a *FenoSwiss* termékek hatóanyag fix csoportban vannak a Kérelmező által komparátor termékként választott *Lipidil* készítményekkel. Az elemzés során azzal a feltételezéssel élt a hatóanyag fix finanszírozásról, hogy minden azonos csoportban lévő készítmény azonos támogatási összegben részesül. Ezzel szemben a gyakorlatban a referenciánál 20%-al drágább termékek a referenciagyógyszer árához nyújtott támogatás összegénél kisebb támogatásban részesülnek a 452/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 13. § (8) pontja alapján. A *Lipidil* készítmények jelenleg nem tartoznak a preferált referencia-ársávba, de a jelen kérelemben megjelölt termelői ár elfogadását követően a 2022. április 1-jével érvényes új referenciaár mellett a *Lipidil* készítmények a preferált referencia-ársávba esnének (azok változatlan termelői árát feltételezve), mely a magasabb támogatási összeg miatt a támogatási kiáramlás növekedését eredményezi a betegterhek csökkenése mellett.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a hyperlipidaemiában szenvedő betegek prevalenciáját 40-50 000 főre teszi. Ezt az adatot semmilyen forrással nem validálja, de megjegyzi, hogy legalábbis saját terméke vonatkozásában semmilyen irányú változást nem vár a forgalomban.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy az OGYÉI/64076-2/2021 iktatószámú NEAK adatkérés, valamint a publikus gyógyszerforgalmi adatok alapján a 2020-as évben ennél valamelyest több 71-74 000 fő szenvedett a hyperlipidaemia valamilyen formájában és kapott erre normatív alapon támogatott fibrát hatóanyagú terápiát. Ezen adatok alapján a TéF megközelítőleg 35 000 főre teszi azon betegek számát, akik a *FenoBrat*, *FenoSwiss* vagy *FenoSwiss Forte* kezelésben részesülnek.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a *FenoBrat*, *FenoSwiss* vagy *FenoSwiss Forte* készítmények összesített dobozforgalma a NEAK nyilvános adatai szerint az elmúlt öt évben mérsékelten, de folyamatosan emelkedett, amely trendnek fennmaradása a támogatás kiáramlás hasonló növekedésével párosulhat. Az előbbi mutatja a 3. táblázat.

3. táblázat: A kérelmezett termékek összesített dobozforgalma az elmúlt öt évben

2016	2017	2018	2019	2020
320 580	328 960	349 649	361 133	373 845

Forrás NEAK Gyógyszerforgalom (<http://www.neak.gov.hu/>)

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az áremelést követően a napi terápiás költségek tekintetében a *Lipantor* készítmény lenne a legkedvezőbb, középső sávba kerülnének a *FenoBrat*, illetve *FenoSwiss* termékek és a *Lipidil* termékek a jelenlegi állapothoz hasonlatosan a legdrágábbak maradnának.

5.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező XXX Ft többlet támogatás kiáramlást szemszerűsít abban az esetben, ha elfogadásra kerül az áremelés és XXX Ft-ot, ha Kérelmező kivonul és az egész piacot a komparátorral látják el. A két scenárió közti különbség XXX Ft.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy ezt már korábban is említettük ez a számítás a hatóanyag, illetve hatóanyag fix támogatás félreértelmezéséből adódik. A TéF által kalkulált eredmények a 6.2-as alfejezetben kerülnek bemutatásra.

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. Orvosszakmai limitációk

A kérelem típusának szempontjából (áremelés) érdemi orvosszakmai limitáció nem merült fel.

Megjegyzendő, hogy a fenofibrate hatásosságát elemző klinikai vizsgálatokban nem mutatkozott szignifikáns különbség placeboval szemben a kardiovaszkuláris rizikó változását jellemző primer végpontokon (kiemelendő ugyanakkor, hogy a klinikai végpontok definíciója az egyes fibrát vizsgálatokban eltér, így nehezen összehasonlíthatók). Erre (és a többi fibrát klinikai vizsgálatából származó hasonló eredményekre) alapozva az EMA nem ajánlja a fibrátok első vonalban történő alkalmazását a kardiovaszkuláris rizikó csökkentése céljából. Annak ellenére, hogy az emelkedett trigliceridszint és a kardiovaszkuláris megbetegedések közötti összefüggés megállapítható, kevés a rendelkezésre álló evidencia, ami alátámasztja a trigliceridszint csökkentésének kardiovaszkuláris rizikót csökkentő hatását. Ugyanakkor a trigliceridszint és a hypertriglyceridaemia okozta pancreatitis rizikójának hatékony csökkentői a fibrátok.

6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Ahogy arra TéF korábban is felhívta a figyelmet a benyújtott elemzés két jelentős limitációval rendelkezik. Egyrészt nem veszi figyelembe a *Lipanol* készítményt, illetve hibásan veszi figyelembe a hatóanyag és terápia fix támogatások összegeit. Ezen kívül a Kérelmező az áremelést követően új referenciaár megállapítását feltételezte, mely azonban 2022. április 1-jével életbe lépő fixesítési eljárásban várható. 2022. március 31-ig az áremelési kérelem támogatása esetén változatlan referenciaár és támogatási összeg mellett a betegterhek növekedése várható, ezen időszak alatt ugyanis az áremelés miatt kialakuló árkülönbözet kifizetése kizárólag a betegekre hárul.

A Technológia-értékelő Főosztály számításokat végzett a lehetséges kimenetek során várható támogatás-kiáramlás becslésére, melyek során az alábbi feltételezésekkel éltünk:

- 1) Elfogadásra kerül az áremelés
 - a) 2022. március 31.-ig minden jelenleg forgalomban lévő termék a jelenlegi referencia áron fog támogatásra kerülni
 - b) 2022. április 1.-től minden jelenleg forgalomban lévő termék az áremelést követő referencia áron fog támogatásra kerülni
- 2) A Kérelmező kivonul
 - a) 2022. március 31.-ig a komparátor termékek a jelenlegi referencia áron fognak támogatásra kerülni
 - b) 2022. április 1.-től a komparátor termékek válnak referencia terméké és így azok jelenlegi ára lesz a referencia ár

Az áremelkedés hatását először a fogyasztók fogják megérezni, ugyanis az első negyedévben az áremelkedés támogatásiáramlás csökkenéssel, de fogyasztói áremelkedéssel fog járni, ami értelemszerűen a térítési díjon fog lecsapódni. Azonban a fixesítés megtörténte és az új referencia ár megállapítása után a térítési díj összege a 2020. évi alá fog esni. Ennek oka abban fellelhető, hogy a kérelmezett termékek valamint a *Lipidil* brand alatt futó komparátorok közötti árkülönbözet annyira lecsökken, hogy immáron azok is a teljes támogatási összeget

fogják kapni. Ennek megfelelően pedig a támogatás kiáramlás mértéke emelkedik 2020 azonos időszakához viszonyítva.

Ezen kívül a megvizsgáltuk azt is, hogy mindezeket figyelembe véve ceteris paribus, hogyan nézne ki a 2023-as, illetve minden azt követő év, továbbra is a 2020-as évinek megfelelő forgalmat feltételezve.

7. Nemzetközi kitekintés

A fibrátok alkalmazását nemzetközi HTA irodák közül a *NICE (2017)* familiáris hypertriglyceridaemia esetén ajánlja, amennyiben a statin vagy ezetimibe terápiával szemben intolerancia vagy kontraindikáció áll fent. A statin terápia kiegészítése fibrát kezeléssel külön szakértői mérlegelést igényel, gemfibrozil adása nem ajánlott együtt statinokkal. Kardiovaszkuláris prevenció céljából rutinszerűen nem ajánlott a fibrátok alkalmazása az alábbi esetekben: primer és szekunder prevenció célzattal, krónikus vesebetegség, 1-es és 2-es típusú diabetes mellitus fennállása esetén. A *HAS (2014)* a fibrátok alkalmazását diéta és egyéb, nem-gyógyszeres kezelések kiegészítéseként ajánlja súlyos hypertriglyceridaemiában és kevert dyslipidaemiában, amennyiben statinok alkalmazásával szemben kontraindikáció vagy intolerancia áll fenn, vagy statin terápia kiegészítéseként magas kardiovaszkuláris rizikó esetén, amennyiben a triglicerid- és HDL-koleszterinszintek nem megfelelően kontrolláltak. A *CADTH*, *IQWiG*, *SMC*, *NCPE* és *ICER* irodák honlapján a releváns indikációban értékelés nem volt azonosítható. A fenofibrátot külön kiemelő ajánlás egyik iroda esetében sem volt azonosítható.

Az EMA a fibrátok első vonalbeli alkalmazását dyslipidaemiában nem javasolja. Csak abban az esetben javasolható, ha a statinokkal szemben kontraindikáció vagy intolerancia áll fent. Szükség esetén statinokkal kombinációban fenofibrate alkalmazható. Ugyanakkor a fibrátok a statinoknál hatékonyabban csökkentik a trigliceridszintet, ezért első vonalbeli kezelésként alkalmazható súlyos hypertriglyceridaemiában szenvedő betegeknél.

Az FDA külön felhívta a figyelmet a fenofibrate potenciális májkárosító hatására.

8. Konklúzió

A fenofibrate a rendelkezésre álló sokéves tapasztalat és evidenciák alapján egy biztonságosan alkalmazható szer, újabb biztonságossági aggály nem merült fel.

A Kérelmezett készítmény a Kérelmező által vizsgált komparátorokhoz képest költség-minimalizálónak tekinthetőek az áremelés után is. Azonban az áremelés költségvetési hatása várhatóan nagyobb lesz, mint azt a Kérelmező számszerűsítette.