

## Nyilvános összefoglaló

### 1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Fraxiparine 3800 NE/0,4 ml oldatos injekció** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **Fraxiparine 3800 NE/0,4 ml oldatos injekció** támogatását kéri a következő meglévő indikációs pontokon:

- normatív 25%
- EÜ.90% 4/b1.
- EÜ.90% 4/b2.
- EÜ.90% 4/c1.
- EÜ.100% 57.

#### **EÜ90 4/b1**

- *Nagy és az igen nagy thromboemboliás kockázattal járó állapot esetén a vénás thromboemboliás esemény elsődleges megelőzésére a kórházi terápia folytatásaként, profilaktikus dózisban a kockázat fennállásának idejére*
- *Thromboemboliás szövődményekhez vezető veleszületett vagy szerzett, dokumentált thrombophilia halmozott kockázattal járó eseteiben, profilaktikus dózisban a kockázat fennállásának idejére*
- *Vénás thromboembolia másodlagos megelőzésére, amennyiben az orális K-vitamin antagonisták (acenocumarol, warfarin) ellenjavalltak*

#### **EÜ90 4/b2**

- *Nagy és az igen nagy thromboemboliás kockázattal járó, kórházi bentfekvést nem igénylő trauma esetén a vénás thromboemboliás esemény elsődleges megelőzésére profilaktikus dózisban a kockázat fennállásának idejére, de maximum három hónapig*

#### **EÜ90 4/c1**

- *A kialakult vénás trombózis, illetve tüdőembólia kezelésére - az adott készítmény alkalmazási előírása szerinti terápiás dózisban és időtartamban - az orális antikoaguláns kezelésre való átállásig*
- *Vénás thromboembolia másodlagos megelőzésére, amennyiben az orális K-vitamin antagonisták (acenocumarol, warfarin) ellenjavalltak*

- *Thromboemboliás szövődményekhez vezető veleszületett vagy szerzett, dokumentált thrombophilia halmozott kockázattal járó eseteiben, profilaktikus dózisban a kockázat fennállásának idejére*

-

### **EÜ100 57**

- *Hosszútávú, elsődleges vagy másodlagos megelőzésként folyamatos alvadásgátló kezelés szükségessége esetén, legalább 3 hónapos - megszakítás nélküli - Eü90 4/a1., 4/b1. vagy 4/c1. indikációs pont szerinti járóbeteg-ellátás keretében történő terápia folytatásaként a kockázat fennállásának idejére*
- *amennyiben K-vitamin antagonisták adása ellenjavallt vagy K-vitamin antagonisták adása mellett legalább grade II. súlyosságú gastrointestinalis vagy hepaticus mellékhatás, vasculitis, cumarin necrosis, blue toe syndroma, normális vasforgalmi adatok mellett jelentkező kifejezett hajhullás, INR érték alapján - nem túladagolásból adódó - vérzés kialakulása esetén,*
- *splanchnicus vagy vena hepatica thrombosis esetén,*
- *malignus daganatban szenvedő beteg részére egyéb járulékos thrombogén tényező (immobilitás, kemoterápia, hormonterápia, angiogenezis-gátló, thalidomid vagy lenalinomid kezelés, a daganat, annak áttéje vagy nyirok pangás által okozott érkompresszió) fennállásának időtartamára, valamint korábbi vénás thromboemboliás epizódot követően*
- *várandósság esetén:*
- *hosszútávú K-vitamin antagonistával végzett kezelés folytatásaként,*
- *ha az előzményben provokáló tényező nélkül vagy oestrogen kezelés miatt kialakult vénás thromboembolia vagy a várandósság során kialakult vénás thromboembolia szerepel,*
- *amennyiben a családi anamnézisben pozitív és ismert homozygota FV Leiden vagy homozygota FII G20210A pontmutáció, kombinált örökletes thrombosiskészség, klinikai és laboratóriumi definíciónak megfelelő antifoszfolipid betegség van.*

A készítmény hatóanyaga, a **B01AB06** ATC-kódú **nadroparin-kalcium**, mely jelenleg nem támogatott.

A **Fraxiparine** alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

- *Peri-és postoperatív thromboemboliás szövődmények megelőzésére közepes és magas kockázatú betegek esetében.*

Technológia-értékelő Főosztály

- *Thromboemboliás szövődmények megelőzése közepes és magas kockázatú belgyógyászati betegek esetében (részletezve lásd 4.2 pont).*
- *Thromboemboliás betegségek (mélyvénás thrombosis, tüdőembólia) kezelése.*
- *Instabil angina és non-Q myocardialis infarctus kezelése, kisdózisú acetilszalicilsav egyidejű adása mellett.*
- *Haemodialysis alatt az alvadékképződés megelőzése.*

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

**1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája**

Vizsgálat	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
ESCAPE-END vizsgálat	Braunwald klasszifikáció által meghatározott instabil anginában, vagy ismert ischemiás szívbetegségben szenvedő 18 éven felüli személyek.	Nadroparin	Enoxaparin és dalteparin	Kompozit végpontok: kardiovaszkuláris halál, miokardiális infarktus, rekurrens angina
Simonneau et al, 2006	Kolorektális adenocarcinóma reszekcióján átesett betegek	Nadroparin	Enoxaparin	A kompozit végpont a bilaterális venográfiával detektált mélyvénás trombózis vagy pulmonális embólia volt a 12. napra
Okmen et al, 2003	Azon betegek, akik instabil anginával rendelkeztek, valamint a további rizikótényezők legalább egyikével: 1) Emelkedett kardiális markerek (troponin T vagy I), 2) ST süllyedése az ECG-n, 3) kórtörténetben szereplő miokardiális infarktus, by pass	Nadroparin	Enoxaparin	Súlyosabb kardiális események voltak a végpontok, beleértve a rekurrens anginát, az akut miokardiális infarktust, a stroke-ot, a sürgősségi revaszkularizációt, és a halált.

Technológia-értékelő Főosztály

	sebészeti műtét során perkután koronária beavatkozás, 4) meghosszabodott anginás epizód (több mint 10 percen keresztül és $\geq 2$ -szer az elmúlt 24 órában)			
van der Wall et al, 2018	Aktív rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő betegek, akiknél objektíven megerősített és dokumentált elsődleges szimptomás mélyvénás trombózist és/vagy pulmonális embóliát diagnosztizáltak	Nadroparin	Enoxaparin	Az elsődleges végpont a nadroparin és az enoxaparin mellékhatásából következő kezelés elhagyási ráta volt, a 6 hónapos vizsgálat alatt
Vlasin et al, 2010	A vizsgálathoz újjeléndi fehér nyulakat használtak fel.	Nadroparin	Enoxaparin és UFH	Thrombózist okoztak az érfal sérülésével és a distalis aorta kritikus szűkületével. Az elsődleges végpont a kumulatív áramlás, az okklúzióhoz eltelt idő, és a fennmaradó vérrög súlya volt.

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

## 2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

### 2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban világszerte elérhető és alkalmazott terápiás alternatívák:

Xa faktor inhibitorok: edoxaban, apixaban, rivaroxaban

dabigatrán-etexilát

fondaparinux

warfarin

Nem frakcionált heparin

## 2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az enoxaparin-nátrium és a dalteparin-nátrium terápiák támogatottak.

Az adott indikációs pontokon az LMWH-k indikációiban nem érhető el más egyéb terápiás alternatíva.

### 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező CMA elemzésében az enoxaparin kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

**A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy Magyarországon a támogatási rendszerbe befogadott dalteparin terápia is megfelelő komparátor, azonban a NEAK gyógyszerforgalmi adatai alapján az enoxaparin terápia megfelelőbb.

### 4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

#### 4.1. Hatásosság

A kérelem tárgya a Fraxiparine készítmény támogatásba történő újrafelvétele, mely az orvosi gyakorlatban hosszú ideje alkalmazott, antitrombotikus hatású nadroparin-kalcium hatóanyagot tartalmazza. A pivotális klinikai vizsgálat nem azonosítható, azonban a készítmény engedélyezett indikációs körében nagyszámú klinikai vizsgálatból és meta-analízisből származó eredmény áll rendelkezésre.

Az LMWH hatóanyagok mind a vénás, mind pedig az artériás indikációkban szerepelnek a nemzetközi szakmai irányelvek ajánlásaiban. Az ajánlások erőssége indikációnként eltérő.

#### 4.2. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatokban többletelőny nem igazolódott a relatív hatásosságot illetően.

Az enoxaparin, nadroparin és dalteparin hatásosságát, biztonságosságát, költséghatékonyságát és PAI-1 szintre gyakorolt hatását a randomizált, kontrollált **ESCAPE-END** tanulmány vizsgálta.

A tanulmány egy prospektív, randomizált, komparatív, nyílt elrendezésű, de a végpontokra nézve vakosított vizsgálat volt, 30 napos követési idővel. Az elsődleges hatásossági végpont kardiovaszkuláris halálzásból, myocardialis infarktusból, rekurrens anginából és beavatkozás szükségességéből álló kompozit végpont volt.

Az ITT analízis elvégzéséhez 150 beteg adatai álltak rendelkezésre. Nem volt szignifikáns különbség 30 napnál sem az elsődleges végpont, sem pedig az egyéni komponensek tekintetében. A PAI-1 szintek nem voltak szignifikánsan különbözőek. A kezelés költségei a 3 csoportban hasonlóan alakultak.

A tanulmányban vizsgált 3 LMWH hasonló volt a hatásosság, biztonságosság, PAI-1 szintek és költséghatékonyság tekintetében.

**Simonneau és munkatársai** a nadroparin és az enoxaparin hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítását végezték el egy randomizált, kettősvak vizsgálatban, ahol daganat miatt végzett kolorektális sebészeti beavatkozást követő vénás thromboembolia megelőzésében vizsgálták az említett LMWH hatóanyagokat.

Az elsődleges hatásossági végpont bilaterális venográfiával detektált MVT-ből vagy dokumentált szimptomás MVT-ből vagy 12 napig megjelenő pulmonális embóliából álló összetett végpont volt. A fő biztonságossági végpont a jelentősebb vérzés volt. Az összes végpontról vakosított, független bizottság hozott döntést.

Az analízisbe bevont 1288 betegből 950-nél (73,8%) volt értékelhető a hatásosság. A VTE arány **15,9%** (76/464) volt a nadroparinnal kezelt és **12,6%** (61/486) az enoxaparinnal kezelt betegek körében, a relatív kockázat 1,27 (95% CI: 0,93-1,74) volt, mely alapján a **nadroparin nem bizonyult non-inferiornak**. A proximális MVT aránya összehasonlítható volt a két csoportban (3,2% vs. 2,9%), de a szimptomás VTE aránya alacsonyabb volt a nadroparinnal kezelt betegek körében (0,2% vs. 1,4%). Szignifikánsan kevesebb jelentős vérzéses eseményt figyeltek meg a nadroparin csoportban az enoxaparinhoz képest (7,3% vs. 11,5%).

Enoxaparinnal összehasonlítva a nadroparinnal kezelt betegek körében magasabb volt az aszimptomatikus distalis MVT incidenciája, a szimptomás VTE incidenciája pedig alacsonyabb. A nadroparin kezelés biztonságosabb volt a vérzési kockázat tekintetében.

**Gurfinkel és munkatársai** egy randomizált, 1995-ben végzett vizsgálatban összesen 219 instabil anginában szenvedő beteget vontak be. Az instabil angina akut kezelésében a nadroparin + aszpirin, a standard heparin + aspirin, és az önmagában alkalmazott acetilszalicilsav kezelés hatásosságát vizsgálták. A klinikai vizsgálat elsődleges végpontjai a rekurrens angina, a miokardiális infarktus, a sürgős revaszkularizáció, a nagyobb fokú vérzés, és a halál voltak. Rekurrens angina 37%-ban fordult elő a csak acetilszalicilsavat kapó csoportban, 44%-ban a nem frakcionált heparint is tartalmazó kezelési karon, valamint 21%-ban a nadroparin + aspirin kezelési karon. A nadroparin + aszpirin szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult, mint az önmagában alkalmazott vagy hagyományos heparinnal kombinált aszpirin.

### 4.3. Irányelvek ajánlásai

#### Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve - A thromboemboliák kockázatának csökkentéséről és kezeléséről

A 2013. december 31-ig érvényben lévő irányelv a vénás thromboembolia és a pulmonális embólia kezelésére elsőként lehetőség szerint LMWH-t javasol az akut ellátási szakaszban. Másodlagos profilaxisban elsősorban K-vitamin antagonistákat (acenokumarin, warfarin) javasolnak, azonban kontraindikáció esetén alternatív kezelés jön szóba: LMWH, phenindion esetleg rivaroxaban vagy dabigatran etexilat alkalmazása.

#### American College of Chest Physicians

Perioperatív antithrombotikus terápia esetén általánosságban elfogadott definíció hiányában az irányelv fejlesztői az átvezető terápiát úgy definiálták, mint egy gyorsan ható antikoaguláns alkalmazását, mely subcutan LMWH vagy intravénás UFH lehet.

#### CHEST irányelv és szakértői panel beszámoló

Az antikoaguláns terápia mellett visszatérő MVT fennállása esetén, azon betegek számára, akik VKA terápia, illetve dabigatran, rivaroxaban, apixaban vagy edoxaban alkalmazása mellett visszatérő MVT-t tapasztalnak, ajánlott az LMWH kezelésre történő váltás, legalább átmenetileg. (2C szintű ajánlás) Megjegyzik, hogy az LMWH-ra történő időszakos áttérés időtartama legalább 1 hónap.

Azon betegek számára, akiknél hosszútávú LMWH kezelés mellett jelentkezik visszatérő MVT, javasolt az LMWH dózisének megközelítőleg negyedével vagy harmadával történő emelése. (2C szintű ajánlás)

#### European Society of Cardiology több munkacsoportjától származó közös konszenzus alapján jóváhagyott dokumentum

Az irányelv az alábbi speciális esetekben javasolja az LMWH-k antikoagulánsként való alkalmazását:

- cerebrális vénás thrombosis akut kezelése
- splanchnicus vénás thrombosis akut kezelése
- daganatos betegek kezdő és hosszútávú kezelése
- várandós betegek kezdő és hosszútávú kezelése



## 5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

### 5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-minimalizáció típusú gazdasági elemzés készült, melyben a nadroparin terápia az enoxaparinrel kerül összevetésre.

### 5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági eredményei nem különböznek egymástól. A készítmények mentén feltételezett forgalom alapjául a 2019. évben azonosított publikusan elérhető dobozforgalom szolgál. A Kérelmező a következő 3 évben várhatóan az indikációban keletkező forgalmat azonosnak tekinti.

A komparátor technológia költségei a publikusan elérhető gyógyszer törzs alapján kerültek meghatározásra.

A Kérelmező megjegyzi, hogy a Fraxiparine és Clexane termékek kiszerezésben, hatáserősségben indikációnként eltérő adagolási renddel vannak forgalomban, ezért az összevethetőség érdekében egy dobozonkénti súlyozott átlag támogatási áramlást számszerűsít.

### 5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

**A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy 2020 naptári évben Clexane készítmények esetén határérték támogatás-volumen szerződés volt érvényben.**

**A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy Fragmin készítményekkel kapcsolatban a kérelem nem mutatott be költség-minimalizációs elemzést, ugyanakkor felhívja a figyelmet, hogy a kapcsolatos indikációs körben dalteparin készítmények forgalma nem volt jelentős (3%; Fragmin 2500 NE és Fragmin 5000 NE esetén).**

A Fraxiparine készítmények ára Clexane készítményekhez viszonyítva költség-minimalizáló a Kérelmező számításai szerint, azonban egyes indikációs körökben lehetséges, hogy a kérelmezett termelői ár magasabb kúra költségeket eredményez enoxaparin terápiákhoz képest. **Ennek tükrében a Technológia-értékelő Főosztály javasolja az alacsonyabb nadroparin egységárak kialakítását.**

**A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy az OGYÉI oldalán publikusan elérhető a kontingens engedélyt kapott készítmények listája, amely listán szerepelnek a Fraxiparine 3800 NE/0,4 ml; a Fraxiparine 5700 NE/0,6 ml és a Fraxiparine 7600 NE/0,8 ml kiszerezések rendre 300 000, 200 000 és 40 000 darab injekció engedélyezett mennyiséggel (2020). A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy amennyiben a későbbiekben az LMWH készítmények fixesítési eljárásban vesznek részt a jelen kérelemben bemutatott költség-minimalizáció elemzés konklúziója megváltozhat.**



## 6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

### 6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a költségvetési hatás becslés során a 2019. évben tapasztalt gyógyszerforgalmak eredményeit használta fel. A támogató döntést követő 3 naptári évben a gyógyszerforgalmak változatlanóságát feltételezi. Legmagasabb forgalom a Fraxiparine 3800NE, 10x készítmény mentén keletkezett, 163 094 doboz kiváltása valósult meg különböző jogcímek mentén. Jelentős mennyiségű forgalom jelentkezett a Fraxiparine 5700 NE, 10x készítmény mentén 93 834 doboz.

Terápia	Normatív	Emelt	Kiemelt	Összesen
FRAXIPARINE 3800 NE/0,4 ML OLDATOS INJEKCIÓ, 10x	3 273	134 319	25 503	163 094
FRAXIPARINE 5700 NE/0,6 ML OLDATOS INJEKCIÓ, 10x	1 770	71 384	20 681	93 834
FRAXIPARINE 7600 NE/0,8 ML OLDATOS INJEKCIÓ, 10x	472	10 688	6 618	17 778
FRAXIPARINE 9500 NE/1,0 ML OLDATOS INJEKCIÓ, 10x	105	2 160	1 341	3 607

Forrás: saját szerkesztés a beadvány alapján

### 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Fraxiparine készítmények kérelmezett termelői áron kerültek elszámolásra, míg a komparátor technológiának választott Clexane készítmények ára a publikusan elérhető gyógyszer törzs alapján került felhasználásra.

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Bruttó Fogyasztói ár	Ft/NE
FRAXIPARINE 3800 NE/0,4 ML OLDATOS INJEKCIÓ, 10x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
FRAXIPARINE 5700 NE/0,6 ML OLDATOS INJEKCIÓ, 10x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
FRAXIPARINE 7600 NE/0,8 ML OLDATOS INJEKCIÓ, 10x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
FRAXIPARINE 9500 NE/1,0 ML OLDATOS INJEKCIÓ, 10x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: saját szerkesztés a beadvány alapján

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Bruttó Fogyasztói ár	Ft/NE
CLEXANE 2000 NE /0,2 ML OLDATOS INJEKCIÓ, 10x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
CLEXANE 4000 NE /0,4 ML OLDATOS INJEKCIÓ, 10 x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
CLEXANE 6000 NE /0,6 ML OLDATOS INJEKCIÓ, 10x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
CLEXANE 8000 NE /0,8 ML OLDATOS INJEKCIÓ, 10x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
CLEXANE 10000 NE /1 ML OLDATOS INJEKCIÓ, 10x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: saját szerkesztés a beadvány alapján

### 6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a Fraxiparine terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft évente. A Kérelmező bemutatja, hogy abban az esetben, ha a kezelés Clexane készítményekkel történik a becsült költségvetési hatás XXX Ft.

A Kérelmező számítása szerint támogató döntés esetén a Fraxiparine készítmények alkalmazásával **XXX Ft költségmegtakarítás** lenne elérhető a finanszírozó számára évente.

#### 7. A benyújtott elemzés limitációi

##### 7.1. Orvosszakmai limitációk

A beadvány orvosszakmai limitációkat nem tartalmaz.

##### 7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés potenciális limitációja a gyógyszerforgalom előrejelzés pontosságával kapcsolatos.

#### 8. Nemzetközi kitekintés

Nem készült releváns értékelés.

#### 9. Konklúzió

A készítmény alkalmazásával kapcsolatban jelentős klinikai tapasztalat áll rendelkezésre, továbbá az indikációs körben a hatásosság és biztonságosság megfelelő evidenciákkal alátámasztott.

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia többlet-előnye nem bizonyított az enoxaparin komparátorral szemben.

A Fraxiparine készítmények ára Clexane készítményekhez viszonyítva költség-minimalizáló a Kérelmező számításai szerint, azonban egyes indikációs körökben lehetséges, hogy a kérelmezett termelői ár magasabb kúra költségeket eredményez enoxaparin terápiákhoz képest. **Ennek tükrében a Technológia-értékelő Főosztály javasolja az alacsonyabb nadroparin egységárak kialakítását.**