

Nyilvános összefoglaló

1. A Kérelem tárgya és benyújtója

A kérelem a **Kengrexal 50 mg por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz való koncentrátumhoz, 10x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **támogatási érték nélküli**, kizárólag egészségügyi szolgáltatók számára rendelhető, kiadható gyógyszer támogatását kéri új hatóanyagra a következő indikációban:

„Alkalmazási előírás szerinti alkalmazás: acetilszalicilsavval (ASA) együtt alkalmazva, thromboticus cardiovascularis események előfordulásának csökkentésére, olyan coronaria-betegségben szenvedő, percutan coronaria intervención (PCI) áteső felnőttek esetében, akik a PCI előtt nem kaptak orális P2Y12-inhibítort, illetve akiknél a P2Y12-inhibitorral végzett orális terápia nem lehetséges vagy nem kívánatos.”

A készítmény hatóanyaga az **B01AC25** ATC-kódú **cangrelor**, mely jelenleg nem támogatott.

A **Kengrexal 50 mg por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz való koncentrátumhoz** készítmény alkalmazási előírásában szereplő, kérelem szempontjából releváns terápiás javallata a következő:

„A Kengrexal, acetilszalicilsavval (ASA) együtt alkalmazva, thromboticus cardiovascularis események előfordulásának csökkentésére javallott olyan coronaria-betegségben szenvedő, percutan coronaria intervención (PCI) áteső felnőttek esetében, akik a PCI előtt nem kaptak orális P2Y12-inhibítort, illetve akiknél a P2Y12-inhibitorral végzett orális terápia nem lehetséges vagy nem kívánatos.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Coronaria-betegségben szenvedő, percutan coronaria intervención (PCI) áteső felnőttek, akik a PCI előtt nem kaptak orális P2Y12-inhibítort, illetve akiknél a P2Y12-inhibitorral végzett orális terápia nem lehetséges vagy nem kívánatos	Cangrelor Adagolás: 30 mikrogramm/kg intravénás bólusban, majd közvetlenül ezt követően 4 mikrogramm/kg/perc intravénás infúzióban Legalább két órán át vagy a PCI eljárás időtartama alatt kell folytatni, attól függően, hogy melyik a hosszabb. Az infúzió az orvos megítélése alapján összesen 4 órán át folytatható	Clopidogrel Adagolás: 600 mg vagy 300 mg	Bármely okból bekövetkező halálozás, miokardiális infarktus (MI), ischaemia-driven revaszkularizáció (IDR), stent trombózis kompozitja, illetve súlyos vérzés.
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált CHAMPION	Felnőtt, angiográfiával igazoltan PCI kezelésre alkalmas ACS és stabil angina beteg.	<u>Vizsgálati kar:</u> Cangrelor IV bolus (30 mikrogramm/ttkg) és infúzió (4 mikrogramm/ttkg/perc) 4 órán át. 600 mg Clopidogrel a PCI végén.	<u>Kontroll kar:</u> 300 vagy 600 mg Clopidogrel a PCI-t megelőzően vagy utána.	<u>Elsődleges:</u> A bármely okból bekövetkező halálozás (AcM), myocardiális infarctus (MI), ischaemiára visszavezethető revascularizáció (IDR) és stent thrombosis (ST) összetett végpontja a randomizációt követő 48 órával. <u>Másodlagos:</u> A randomizációt követő 48 órában (48h): • Bármely okból bekövetkező halálozás. • MI • IDR • Stent thrombosis • Vérzés (GUSTO)

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Coronaria-betegségben szenvedő, percutan coronaria intervención (PCI) áteső felnőttek, akik a PCI előtt nem kaptak orális P2Y12-inhibítort, illetve akiknél a P2Y12-inhibitorral végzett orális terápia nem lehetséges vagy nem kívánatos.	Cangrelor, majd a PCI után Clopidogrel Adagolás: 30 mikrogramm/kg intravénás bólusban, majd közvetlenül ezt követően 4 mikrogramm/kg/perc intravénás infúzióban Legalább két órán át vagy a PCI eljárás időtartama alatt kell folytatni, attól függően, hogy melyik a hosszabb. Az infúzió az orvos megítélése alapján összesen 4 órán át folytatható.	PCI után Clopidogrel	Bármely okból bekövetkező halálozás, miokardiális infarktus (MI), ischaemia-driven revaszkularizáció (IDR), stent trombózis kompozitja, illetve súlyos vérzés.

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján.

A **Technológiaértékelő Főosztály (TÉF) megjegyzi**, hogy a kérelem, az evidenciák és az egészség-gazdaságtani elemzés PICO struktúrája nem mutat teljes egyezést.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban adatbázisok alapján elérhető terápiás alternatívák:

- intravénás alkalmazásban:
 - P2Y12 inhibitor
 - cangrelor (B01AC25)
 - GP IIb/IIIa antagonist
 - eptifibatide (B01AC16)
 - tirofiban (B01AC17)
- szájon át szedhető filmtabletta formájában:
 - NSAID (nem steroid gyulladásgátló)
 - acetilszalicilsav (B01AC06)
 - P2Y12 inhibitor
 - clopidogrel (B01AC04)
 - prasugrel (B01AC22)
 - ticagrelor (B01AC24)
 - ticlopidin (B01AC05)
 - PDE inhibitor
 - cilostazol (B01AC23)
 - IP-receptor agonista
 - selexipag (B01AC27)

A **TÉF megjegyzi**, hogy a felsorolt terápiás lehetőségek közül több esetben termékhiány állhat fenn vagy alkalmazására a kérelmezett indikáción túli esetben kerülhet sor.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg valamennyi terápiás alternatíva hazai társadalombiztosítási támogatásban részesül a cangrelor kivételével.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező egészséggazdaságtani elemzésében a PCI alatt alkalmazott cangrelor terápiát követő clopidogrel + ASA kezeléshez a PCI-t követő clopidogrel + ASA kezelést választotta komparátor terápiának, mely a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A Kérelmező a relatív hatásosságot és biztonságosságot a CHAMPION vizsgálat-sorozat alapján mutatta be.

A CHAMPION-PCI vizsgálatban nem mutatkozott lényeges különbség a két kezelési kar között az elsődleges végponton (OR: 1,05; 95% CI: 0,88 – 1,24; p=0,59) és a másodlagos végpontokon sem sikerült kimutatni a cangrelor kezelés szuperioritását. A vérzéses szövődmények tekintetében az AUCITY pontrendszer szerint a cangrelor mellett nagyobb arányban fordult elő major vérzés (3,6% vs. 2,9%; OR: 1,26; 95% CI: 0,99 – 1,60; p=0,06), mely különbség megközelítette a statisztikai szignifikancia határát.

A CHAMPION-PLATFORM vizsgálatban az elsődleges végpont eredményei ugyancsak nem mutattak jelentős különbséget a két kezelési kar között (OR: 0,87; 95% CI: 0,71 – 1,01; p=0,17), azonban a randomizációt követő 48 óra után a stent thrombosis előfordulási arányát 0,6%-ról 0,2%-ra (OR: 0,31; 95% CI: 0,11 – 0,85; p=0,02) és a bármely okból bekövetkező halálozást 0,7%-ról 0,2%-ra (OR: 0,33; 95% CI: 0,13 – 0,83; p=0,02) statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentette. A cangrelor mellett statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányba fordult elő vérzéses szövődmény az AUCITY és enyhe esetekben a GUSTO pontrendszer szerint.

A CHAMPION-PHOENIX vizsgálatban a cangrelor statisztikailag szignifikánsan módosított az ischaemiás események előfordulását a PCI-n átesett betegek körében (OR: 0,78; 95% CI: 0,66 – 0,93; p=0,005). A cangrelor előnye az alcsoporthoz tartozó elemzések során is konzisztens volt. A GUSTO pontrendszer nem mutatott érdemi különbséget a vérzéses szövődmények tekintetében a két kezelési kar között. A CHAMPION PHOENIX eredményeit klinikai gyakorlaton alapuló tanulmányok is igazolták.

A CHAMPION vizsgálat-sorozat egyéni betegadatain alapuló, a Kérelmező által is bemutatott összevont elemzés a cangrelor jobb hatásosságát írja le a 48 órát vagy a 30 napot követő, csökkent periprocedurális események bekövetkezése tekintetében a szájon át alkalmazott clopidogrellel vagy placebóval szemben.

A CHAMPION-PHOENIX vizsgálat eredményein alapuló többletelőny mértékének TÉF által javasolt besorolása szerint a cangrelor terápia nyújtotta klinikai többletelőny meglehetősen valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható a clopidogrel terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető szívizom

ischaemia előfordulásának végpontján. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a CHAMPION vizsgálat-sorozat összevont adatai és megjelölt szakirodalmi adatok kerültek felhasználásra.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a cangrelor (+ a PCI után clopidogrel + ASA) terápia alapesetben a clopidogrel + ASA terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés egy 48 órás időtávú döntési fát követően 1 éves ciklusokban 10 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (63 éves) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a cangrelor (+ PCI-t követően clopidogrel + ASA) terápiát a clopidogrel kezeléssel összevető CHAMPION vizsgálatokból, továbbá szakirodalmi adatokból, a hasznossági adatok szintén szakirodalmi adatokból, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

A kérelmezett cangrelor terápia költsége az első 48 órában XXX Ft. A vizsgált és a komparátor karon is adott clopidogrel éves költsége készítménytől függően hozzávetőlegesen XXX Ft – XXX Ft.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a cangrelor (+ PCI után clopidogrel + ASA) terápia esetében többlet-egészségnyereséget és magasabb várható költségeket számszerűsít a clopidogrel komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 10 éves időtávon. Ennek megfelelően a cangrelor terápia alapesetben számított ICER értéke alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP egyszeresében meghatározott küszöbértéke.

A cangrelor terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az esemény nélküli állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a cangrelor gyógyszer akvizíciós költségei, ugyanakkor megtakarítások várhatóak a nem halálos kimenetelű MI és ST elkerült költségeiből.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a cangrelor terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 80, 160, 420 és 600 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a cangrelor listaáron számított kiszorításonkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A CHAMPION vizsgálatban felvett medián kezeléssel töltött

idő (129 perc) alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége 48 óra alatt XXX Ft.

A komparátor clopidogrel listaáron számított kiserelésenkénti bruttó fogyasztói ára készítménytől függően XXX Ft – XXX Ft. A CHAMPION vizsgálatban felvett kezelésen töltött idő (1 év) alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft – XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a cangrelor terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX és XXX millió Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A teljes jelenlegi piac költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX – XXX – XXX és XXX millió Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A korábbi irányelveknek megfelelően a CHAMPION vizsgálat-sorozatban a clopidogrel kezelést a PCI alatt kezdték meg a cangrelor kezeléshez hasonlóan, mely gyakorlatot jelenleg egy hatályos irányelv sem támogat.

A hatályos irányelvek a PCI alatt csupán intravénás, áthidaló jellegű antithromboticus kezelést javasolnak, míg az irreverzibilis P2Y12-inhibitor terápia megkezdését a PCI-t követően ajánlják. Emellett a clopidogrel a hatályos irányelvek szerint nem elsőként választandó, társadalombiztosítási támogatásban megtalálható P2Y12-inhibitor. A Magyar Infarktus Regiszter adatai alapján az újabb P2Y12-inhibitorok hazai térnyerésére nem került sor, melyet magyarázhatnak „finanszírozói szabályok”.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező által alkalmazott modellnek kizárólag az első eleme, vagyis a 48 órás időtávú döntési fa alapul a CHAMPION klinikai vizsgálatából származó összevont adatokon. A 10 éves extrapolálást lehetővé tevő Markov-modell 1 éves ciklusokkal dolgozik és hosszútávú szakirodalmi adatokon alapul az MI és ST előfordulási valószínűségeire vonatkozóan. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a modell felépítése és a felhasznált adatok nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyeréséget befolyásoló bizonytalansági tényezők, mely hatása jelentős lehet.

7.3. Költségvetési-hatás becslés limitációi

A Technológia-Értékelő Főosztály nem azonosított olyan egészség-gazdaságtani limitációt, ami befolyásolná az elemzés eredményeit, vagy az abból levonható következtetéseket

8. Konklúzió

A kérelmezett indikációban elérhető támogatott kezelés, azonban a magas trombotikus kockázatú betegeknél sürgős helyzetben végzett PCI esetén részben kielégítetlen terápiás szükséglet állapítható meg.

A Kérelmező által benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapján a cangrelor (+ PCI után clopidogrel + ASA) alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyerés számszerűsíthető a clopidogrel + ASA komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján

a clopidogrel komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető.

A Technológia-Értékelő Főosztály által a Vezetői összefoglaló 7.2.-es alfejezetben megfogalmazott limitációk figyelembevétele módosíthatja a költséghatékonyságra vonatkozó konklúziót.

A cangrelor társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.