



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Arixtra 2,5 mg/0,5 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben 10x** és az **Arixtra 5 mg/0,4 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben 10x** készítmények társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **emelt, kiemelt és átlag alatti** támogatását kéri a következő meglévő indikációs pontokon:

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben 10x: **Normatív 25%, EÜ90 4/b1, EÜ90 4/b2, EÜ100 57.**

Arixtra 5 mg/0,4 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben 10x: **Normatív 25%, EÜ90 4/c1, EÜ100 57.**

- **Normatív 25%**
- **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 thrombózis, illetve tüdőembolia 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
 - malignus daganatban szenvedő beteg részére egyéb járulékos thrombogén tényező (immobilitás, kemoterápia, hormonterápia, angiogenezis-gátló, thalidomid vagy



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

lenalinomid kezelés, a daganat, annak áttétje vagy nyirok pangás által okozott érkompresszió) fennállásának időtartamára, valamint korábbi vénás thromboembóliás epizódok követően,

- várandósság idején hosszútávú K-vitamin antagonistával végzett kezelés folytatásaként, ha az előzményben provokáló tényező nélkül vagy ösztrogén kezelés miatt kialakult vénás thromboembolia vagy a várandósság során kialakult vénás thromboembolia szerepel, továbbá amennyiben a családi anamnézisben pozitív és ismert homozigóta FV Leiden vagy homozigóta homozigóta FII G20210A pontmutáció, kombinált örökletes thrombosiskészség, klinikai és laboratóriumi definíciónak megfelelő antifoszfolipid betegség van,
- az Eü90 4/a1., 4/b1. vagy 4/c1. indikációs pont szerinti legalább 3 hónapos megszakítás nélküli 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 kifejezett hajhullás, INR érték alapján nem túladagolásból adódó vérzés vagy splanchnicus vagy vena hepatica thrombosis jelentkezik.

A készítmény hatóanyaga, a **B01AX05** ATC-kódú **fondaparinux-nátrium**. Az Arixtra 5 mg/0,4 ml oldatos injekció jelenleg **nem támogatott**, az Arixtra 2,5 mg/0,5 ml oldatos injekció *Normatív 0%-os támogatásban* részesül.

Az **Arixtra 2,5 mg/0,5 ml** oldatos injekció, előretöltött fecskendőben 10x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

- *„Vénás thromboembóliás események (VTE) megelőzése alsó végtagon végzett nagy ortopédsebészeti műtéteken, mint csípőtáji törés, nagy térdműtét vagy csípőízületi endoprotézis műtét, átesett felnőtteknél.*
- *Vénás thromboembóliás események (VTE) megelőzése hasi sebészeti műtéten átesett, a thromboembóliás szövődmények szempontjából nagy kockázatúnak ítélt felnőtteknél, úgy mint hasi tumorműtéten átesett betegek esetén.*
- *Vénás thromboembóliás események (VTE) megelőzése olyan - VTE szempontjából magas rizikójú - orvosi kezelés alatt álló felnőtteknél, akik akut betegség, mint például szívelégtelenség és/vagy akut légzési elégtelenség és/vagy akut fertőzés vagy gyulladás miatt mozgásképtelenek.*
- *Instabil angina vagy ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus (UA/NSTEMI) kezelése olyan felnőtteknél, akiknél sürgős (120 percen belüli) invazív kezelés (PCI) nem javallt.*
- *ST-elevációval járó myocardialis infarctus (STEMI) kezelése olyan felnőtteknél, akiket thrombolitikumokkal kezelnek, vagy akik kezdetben nem kapnak egyéb reperfüziós kezelést.*
- *Az alsó végtagok akut, szimptomás, spontán felületes vénás thrombosisában szenvedő felnőttek kezelése, amennyiben egyidejűleg mélyvénás thrombosis nem áll fenn.”*



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

Az **Arixtra 5 mg/0,4 ml** oldatos injekció, előretöltött fecskendőben 10x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Akut mélyvénás trombózisban (DVT) szenvedő felnőttek kezelése és akut tüdőembólia (PE) kezelése, kivéve hemodinamikailag instabil betegeket, illetve olyan betegeket, akik thrombolysisre, vagy pulmonáris embolectomiára szorulnak.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	EÜ90 4/b1. EÜ90 4/b2. EÜ100 57. betegköre	Arixtra 2,5 mg/0,5 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben 10x;	Clexane, Fraxiparine (indikációnkénti adagolás)	VTE és vérzés kockázat tekintetében non-inferior
	EÜ90 4/c1. EÜ100 57. betegköre	Arixtra 5 mg/0,4 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben 10x		
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	VTE prevenció: APOLLO ARTEMIS CALISTO EPHESUS OASIS-5 OASIS-6 PEGASUS PENTATHLON PENTAMAKS PENTHIFRA PENTHIFRA-Plus vizsgálatok betegköre	sc. fondaparinux 1x2,5 mg (kezelés ideje indikációnként eltérő)	-placebo -enoxaparin 1x40 mg -enoxaparin 2x30mg -dalteparin 1x500IU	VTE kompozit végpont, major vérzés
	VTE terápia: MATISSE-DVT MATISSE-EP vizsgálatok betegköre	sc. fondaparinux testtömegtől függően napi 1x 5,0 – 7,5 – 10,0 mg	-enoxaparin 2x1mg/ttkg -UFH 5000IU bólus, majd 1250IU/h	visszatérő VTE kompozit végpont, major vérzés
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Kérelemmel megegyező	Kérelemmel megegyező	Clexane, Fraxiparine (indikációnkénti adagolás, költségek a dobozforgalmi adatok alapján)	VTE és vérzés kockázat tekintetében non-inferior (CMA)

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az antikoaguláns kezelésben elérhető és alkalmazott terápiás lehetőségek:



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

- Xa faktor inhibitorok: edoxaban, apixaban, rivaroxaban
- Dabigatrán-etexilát
- Fondaparinux
- K –vitamin antagonisták: warfarin
- Nem frakcionált heparin (UFH)
- Kis molekulásúlyú heparin (LMWH)

A fondaparinux indikációs köre leginkább az LMWH-kéval fed át.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

LMWH-k közül jelenleg az enoxaparin-nátrium (Clexane) és a nadroparin-kalcium (Fraxiparine, Fraxodi) terápiák támogatottak, hatáserősségtől függően EÜ90 4/a1, 4/a2, 4/b1, 4/b2 pontokon, továbbá EÜ100 57. ponton és normatív 25%-os támogatásban részesülnek. Az enoxaparin, nadroparin és fondaparinux hatóanyagú készítmények közgyógyellátás keretében elérhetők. Az Arixtra 2,5 mg/0,5 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben 10x készítmény Normatív 0%-os támogatásban részesül. Az egyes készítmények egymással nem helyettesíthetők.

2. táblázat: A támogatottan elérhető LMWH készítmények és az Arixtra alkalmazási előiratok szerinti indikációs körei

	Arixtra	Clexane, Clexane Forte	Fraxiparine	Fraxodi
(VTE) megelőzése alsó végtagon végzett nagy ortopédsebészeti műtéteknél	X	X	X	
(VTE) megelőzése hasi sebészeti műtéten átesett, nagy kockázatú felnőtteknél (pl. tumorműtét)	X	közepes kockázat esetén is	közepes kockázat esetén is	
(VTE) megelőzése magas kockázatú, orvosi kezelés alatt álló, akut betegeknél	X	X	közepes kockázat esetén is	
UA/NSTEMI kezelése, akiknél akut PCI nem javallt	X	NSTEMI, ASA-val kombinációban	UA/NSTEMI, ASA-val kombinációban	
STEMI kezelése olyan felnőtteknél, akiket thrombolytikumokkal kezelnek, vagy akik kezdetben nem kapnak egyéb reperfüziós kezelést	X	X		
akut szimptomás SVT kezelése egyidejű MVT nélkül	X			
akut MVT vagy PE kezelése (kivéve hemodinamikailag instabil betegeket, vagy akik thrombolysisre, vagy	X	X	X	MVT, vérzésveszély nélküli betegek



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

pulmonáris szorulnak)	embolectomiára				
Hemodialízis során a trombusképződés megelőzése az extrakorporális keringésben			X	X	

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében a nadroparin-terápia (Fraxiparine) és az enoxaparin-terápia (Clexane) a komparátor kezelés.

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 fondaparinux-nátrium hatásosságát és biztonságosságát az alábbi pivotális vizsgálatokban elemezték:

3. táblázat. A fondaparinux fontosabb hatásossági eredményeinek bemutatása

Vizsgálat betegköre	Beavatkozás	Komparátor	Primer végpont	Eredmény
PROFILAKTIKUS VIZSGÁLATOK – fondaparinux 1x 2,5 mg				
ARTEMIS ≥60 éves, közepes-magas rizikójú, akut betegek	sc. 1x2,5 mg fondaparinux 6-14 napig	sc. placebo 6- 14 napig	kompozit VTE végpont (kétoldali venográfiával kimutatott VTE a 6-15. napig vagy szimptomatikus VTE a 15. napig)	VTE: 5,6% vs. 10,5% (p=0,029), major vérzés nem különbözik
EPHESUS elektív csípőprotézis műtéten átesett betegek	1x 2,5mg fondaparinux 5-11 napig	1x 40mg enoxaparin 5- 11 napig	kétoldali venográfiával kimutatott VTE a 6-15. napig vagy szimptomatikus VTE a 15. napig	VTE: 4% vs. 9% (p<0,0001), klinikailag releváns vérzés nem különbözik
PENTATHLON elektív csípőprotézis műtéten átesett betegek	1x 2,5mg fondaparinux 5-11 napig	2x 30mg enoxaparin 5- 11 napig	Előzővel megegyező	VTE: 6% vs. 8% (p=0,099), klinikailag releváns vérzés nem különbözik
PENTHIFRA csípőtörés miatti műtéten átesett betegek	1x 2,5mg fondaparinux 5-11 napig	1x 40mg enoxaparin 5- 11 napig	Előzővel megegyező	VTE: 8,3% vs. 19,1% (P<0,001), klinikailag releváns vérzés nem különbözik



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

PENTAMAKS elektív major térdműtéten átesett betegek	1x 2,5mg fondaparinux 5-11 napig	2x 30mg enoxaparin 5- 11 napig	Előzővel megegyező	VTE: 12,5% vs. 27,8% ($p<0,001$), major vérzés fondaparinuxnál gyakrabban ($p=0,006$), klinikailag releváns vérzés nem különbözik
APOLLO ≥ 40 éves, hasi műtéten átesett betegek (intermittáló pneumatikus kompresszió mellett)	1x 2,5mg fondaparinux 5-9 napig	1x sc. placebo 5-9 napig	VTE előfordulása a 10. napig (kötelező szűrés által detektált MVT, szimptomás MVT vagy PE)	VTE: 1,7% vs. 5,3% ($p=0,004$), major vérzés: 1,6% vs. 0,2% ($p=0,006$)
PEGASUS non-inferioritás ≥ 60 éves (vagy ≥ 40 éves + egyéb rizikó tényető), hasi műtéten átesett betegek	1x 2,5mg fondaparinux 5-9 napig	1x5000 IU dalteparin 5-9 napig	kompozit VTE végpont (ultrahanggal detektált MVT, szimptomás MVT és szimptomás PE a 10. napig)	VTE: 4,6% vs. 6,1% ($p=0,144$); major vérzés nem különbözik
CALISTO felületes vénás trombózisban (SVT-ben) szenvedő betegek	1x 2,5mg fondaparinux 45 napig	1x sc. placebo 45 napig	kompozit végpont: bármilyen okból bekövetkező halál, szimptomás PE, szimptomás MVT, az SVT szimptomás kiterjedése a saphenofemorális junktúra, SVT szimptomás rekurrencia a 47. napig	0,9% vs. 5,9% ($p<0,001$); major vérzés nem különbözik
OASIS-5 non-inferioritás ≥ 60 éves, instabil anginában vagy ST-elevációval nem járó akut miokardiális infarktusból szenvedő (UA/NSTEMI) betegek	1x 2,5mg fondaparinux átlagosan 6 napig	2x1mg/ttkg enoxaparin átlagosan 6 napig	Kompozit végpont: halálozás, miokardiális infarktus és refrakter ishaemia a 9. napig	5,8% vs. 5,7%; major vérzés: 2,4% vs. 4,1% ($p<0,001$)



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

OASIS-6 akut STEMI-ben szenvedő betegek	1x 2,5mg fondaparinux	placebo ±UFH 48 óráig	kompozit végpont: halálozás vagy reinfarktus előfordulása a 30. napig	9,7% vs. 11,2% (p=0,008); a PCI-n átesett betegek alcsoportjában nem volt szignifikáns különbség a primer végponton; súlyos vérzés nem különbözik
---	--------------------------	--------------------------	--	---

MVT kezelésére irányuló vizsgálatok – fondaparinux 1x 7,5 mg (5,0-10 mg)				
MATISSE-DVT akut, szimptomás mélyvénás trombózis (MVT) kezelése	1x 7,5mg fondaparinux (5-10 mg ttkg- tól függően)	2x 1 mg/ttkg enoxaparin a K-vitamin antagonista terápia beállításáig	tünetekkel járó visszatérő VTE szövődmények 3 hónapos előfordulása (objektíven dokumentált visszatérő MVT vagy PE vagy halál, amelyben a tüdőembólia is közrejátszott vagy nem lehetett kizárni)	3,9% vs. 4,1%; major vérzés nem különbözik
MATISSE-PE non-inferioritás akut szimptomás pulmonális embólia (PE) kezelése	1x 7,5mg fondaparinux (5-10 mg ttkg- túl függően)	UFH 5000IU bólus, majd 1250IU/h fenntartó dózis (APTI kontroll mellett) a K- vitamin antagonista terápia beállításáig	Előzővel megegyezik	3,8% vs. 5,0%; major vérzés nem különbözik

APTI - aktivált parciális tromboplasztin idő, MVT – mélyvénás trombózis, NSTEMI – ST elevációval nem járó miokardiális infarktus, PCI – perkután koronária intervenció, PE – pulmonális embólia, SVT – felületes vénás trombózis, UA – instabil angina, UFH – nem frakcionált heparin, VTE – vénás trombembólia

Forrás: TEF szerkesztés a klinikai vizsgálatok közleményei alapján

A biztonságossági eredmények, vérzés előfordulása és a mortalitás tekintetében összességében nem volt szignifikáns különbség a fondaparinux és a komparátor készítmények között.

4.2. Relatív hatásosság

A pivotális klinikai vizsgálatokon túl a TEF által célzott irodalomkeresés során azonosított metaanalízisek alapján a fondaparinux legalább olyan hatásos, mint az enoxaparin az alábbi betegcsoportokban:

- ACS-ben szenvedő betegek esetében fondaparinux kezeléssel hasonló mortalitás, kevesebb minor és major vérzés, mint enoxaparinnal (Bundhun et al.)
- csípő- és térdízületi műtétet követően fondaparinux kezeléssel alacsonyabb VTE kockázat, 2x30 mg enoxaparinhoz képest hasonló, 1x40 mg enoxaparinhoz képest emelkedett vérzésrizikó (Hur et al.)



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

- csípő- és térdízületi műtétet követően fondaparinux kezeléssel alacsonyabb VTE kockázat (Venker et al.)
- major ortopédiai műtéteknél fondaparinux kezeléssel alacsonyabb VTE incidenciája és hasonló vérzéskockázat (Turpie et al.) vagy alacsonyabb VTE incidenciája és magasabb vérzéskockázat (Yoshida et al.)

A kérelemben megjelölt további komparátor a nadroparin, mellyel szemben a fondaparinux relatív hatásosságára vonatkozó klinikai vizsgálatok nem kerültek bemutatásra a kérelemben. A TEF által célzott irodalomkeresés során azonosított klinikai vizsgálatok eredményei alapján az alábbi konklúziók vonhatók a fondaparinux és nadroparin relatív hatásosságára vonatkozóan:

- A FONDACAST vizsgálatban rigid-semi rigid immobilizációra kényszerülő, térd alatti sérülést szenvedett, nem műtött betegek esetén 1x2,5 mg fondaparinux kezeléssel szignifikánsan alacsonyabb a VTE incidenciája, a major vérzés gyakorisága nem különbözik a 2850 anti-factor Xa IU aktivitású (AxaIU) nadroparinhoz képest
- nem műtött, magas kockázatú betegek esetében hasonló hatásosság és biztonságosság (Ageno et al.)
- minimál invazív oesophagectomián átesett betegeknek 1x2,5 mg fondaparinux kezeléssel szignifikánsan alacsonyabb VTE és MVT incidenciája, mint 2850 AxaIU nadroparinnal, vérzéses esemény nélkül (Song et al.)
- NSTEMI-ben szenvedő betegeknek hasonló hatásosság és biztonságosság (Yan et al.)

Az abszolút kockázat csökkenését jellemző minimálisan kezelni szükséges betegszám/kezelési idő kiszámítása a non-inferioritás feltételezése miatt nem releváns.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A Kérelmező a költség-minimalizációs elemzését az Arixtra, illetve a Clexane és Fraxiparine terápiák non-inferioritására alapozza. A fondaparinux és nadroparin non-inferioritását alátámasztó vizsgálatok nem kerültek bemutatásra a kérelemben.

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 fondaparinux-nátrium terápia alapesetben a nadroparin-terápiával (Fraxiparine), illetve az enoxaparin-terápiával (Clexane) kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy költség-minimalizációs egészség-gazdaságtani számítás, melyben azonos hatásosságot feltételezve, a költségvetési hatás vizsgálata 4 évre történt. A terápiás költségek bruttó fogyasztói áron kerülnek bemutatásra, Ft-ban számszerűsítve.



5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereit és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások erőforrás-felhasználási mintázatai finanszírozói adatbáziselemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az Arixtra 2,5 mg/0,5 ml oldatos injekció, előretöltött fecskendőben 10x terápia esetében többlet-egészségnyereséget definíció szerint nem vár és alacsonyabb NE-re, tehát nemzetközi egységre, illetve 1 mg-ra jutó bruttó fogyasztói árat számszerűsít a komparátorral szemben egy betegre vetítve, mindkét választott komparátorral szemben. A várható költségmegtakarítás mindegyik indikációban különböző az eltérő adagolás miatt.

5.4. Becsült betegszám

Az Arixtra készítmények befogadása esetén a befogadott kiszerezések várhatóan normatív, emelt, illetve kiemelt jogcímen is támogatásban részesülnének. A különböző jogcímen kiváltott dobozok eltérő támogatáskirámlást eredményeznek a finanszírozó számára.

A Kérelmező a várható forgalmat a Mylan EPD Kft. becslésére alapozta és a különböző jogcímen kiváltott készítmények arányát a Clexane készítmény utolsó teljes éves (2021) összesített dobozforgalma esetében mért, az egyes jogcímen kiváltott dobozok százalékos megoszlása alapján határozta meg. Ez alapján az első 4 évben valószínűsített forgalmat az alábbi táblázat tartalmazza.

4. táblázat: Az Arixtra forgalmának várható alakulása a befogadást követő 4 évben

Kiszerezés	2023*	2024	2025	2026
Arixtra 2,5 mg/0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	19 900	52 200	68 117	69 000
Arixtra 5 mg/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	152	499	785	933
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	1 305	3 420	5 392	5 667
Arixtra 10 mg/0,8 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	545	1 795	2 993	3 167
Összesen	21 902	57 914	77 287	78 767

*2023 júniusától számított forgalom

Forrás: TEF saját összeállítása a benyújtott elemzés alapján

5.5. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező az elemzése részeként elkészítette az összehasonlításra került eljárások gyógyszerköltségeinek becslését, részben a költséghatékonysági elemzést megalapozó



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

modellben becsült forgalom, részben pedig az összehasonlításra kerülő eljárások egy betegre jutó mg árai és NE-re jutó költségei alapján. A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a publikus gyógyszer törzs, illetve a Kérelmező saját becslései.

5.6. Költségvetési hatás

A Kérelmező a becsült költségvetési hatást a támogató döntést követő 1-4 évre számszerűsítette. A Kérelmező számítása szerint a kasszahatás-elemzésben bemutatott 4 évre publikus, bruttó fogyasztói áron összesen XXX Ft bruttó támogatás-kiáramlás várható. Az Arixtra piaci felfutásával és a további gyógyszerkészítmények piaci megoszlásának átrendeződésével a Kérelmező nem számolt, a nettó támogatás-kiáramlást nem becsülte meg.

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. Orvosszakmai limitációk

A fondaparinux és nadroparin relatív hatásosságára vonatkozó klinikai vizsgálatok nem kerültek bemutatásra a kérelemben. A Téf által célzott irodalomkereséssel azonosított klinikai evidenciák alapján a relatív hatásosságot csak VTE profilaxis esetén, ezen belül is csak néhány indikációban vizsgálták.

A kérelmezett és a komparátorként megjelölt készítmények hatásmechanizmusa, illetve alkalmazási előírás szerinti indikációs köre nem teljesen fed át.

A kérelmezett készítmény alkalmazási előírás szerinti indikációs köre nem teljes mértékben feleltethető meg a kérelmezett EÜ pontok indikációinak.

Bár a megjelölt EÜ pontok indikációs körei nem zárják ki a gyermekeket, a fondaparinux és a komparátor készítmények csak felnőttek esetén alkalmazhatók.

6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a kérelmezett és a komparátorként megjelölt készítmények alkalmazási előírás szerinti indikációs köre nem teljesen fed át, így a készítmények közötti költség-minimalizáció bizonytalan. Amennyiben nem áll fenn a hatásosság azonossága a készítmények között az egészség-gazdaságtani konklúzió megváltozhat.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további jelentős limitációja, hogy a Kérelmező által beküldött egészség-gazdaságtani modellben található számítások módosítása esetén a költség-minimalizáció nem áll fenn az Arixtra 2,5 mg/0,5 ml kiszerelésével kapcsolatban három indikációban. Az azonosított limitáció jól számszerűsíthető és a költséghatékonysági konklúziót tekintve jelentős.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a 2020 naptári évben a Clexane márkanévű készítmények esetén határérték típusú támogatás-volumen szerződés volt érvényben, így az elemzésben felhasznált listaárak, illetve a finanszírozó által térített nettó árak eltérhettek egymástól. A költségmegtakarítás fennállása a nettó árak ismeretében értékelhető.



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy amennyiben a későbbiekben az LMWH készítmények fixesítési eljárásban vesznek részt a jelen kérelemben bemutatott költség-minimalizációs elemzés konklúziója megváltozhat.

7. Nemzetközi kitekintés

A **HAS** 18 alkalommal értékelt az Arixtra készítményt.

Értékelés éve	Indikáció	Klinikai jelentőség (SMR)	Hozzáadott érték (ASMR)
2002.	Major ortopédiai műtét, VTE profilaxis	Fontos	Nem meghatározható
2004.	Major ortopédiai műtét, VTE profilaxis	9. posztoperatív napig fontos, azt követően nem elegendő	Mérsékelt (III, modéré) 50 kg-nál nagyobb testtömeg és 50 ml/perc-nél nagyobb kreatinin-clearance esetén
2005.	VTE profilaxis magas kockázatú betegeknél, akik egészségügyi állapotuk miatt ágyhoz kötöttek, mint például szívelégtelenség és/vagy légzési rendellenesség és/vagy akut fertőző vagy gyulladásoos betegség miatt	Fontos	Nincs (V, absence)
2005.	Akut MVT vagy PE terápiaja, kivéve a hemodinamikailag instabil, illetve a trombolízist vagy embolektómiát igénylő betegeket	Fontos	Kicsi (IV, mineure)
2007.	Major ortopédiai műtét, VTE profilaxis - 1,5mg-os hatásereősség	Elégtelen	
2009.	VTE megelőzése hasi műtétek során olyan betegeknél, akikről úgy itélik meg, hogy magas a tromboembóliás szövödmények kockázata, például hasi daganatos műtéten átesett betegeknél	Jelentős	Nincs (V, absence)
2010.	Major ortopédiai műtét, VTE profilaxis a műtét után 19-23 napig a kezdeti egyhetes tromboprofilaxist követően	Elégtelen	
2011.	UA/NSTEMI kezelése olyan betegeknél, akiknél sürgős (<120 perc) invazív kezelés (PCI) nem javallt	Jelentős	Nincs (V, absence)
2011.	STEMI kezelése olyan betegeknél, akiket trombolitikummal kezelnek, vagy kezdetben nem kapnak másfajta reperfüziós kezelést	Jelentős	Nincs (V, absence)
2011.	thromboprofilaxis közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnötteknél - 1,5mg-os hatásereősség	Elégtelen	



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

2011.	Alsó végtagok akut, szimptomás, spontán felületes vénás trombózisának kezelése felnőttek egyidejű mélyvénás trombózisa nélkül	Mérsékelt	Nincs (V, absence)
2013.	a tényleges haszon újraértékelése	Elégtelen	
2013.	SVT újraértékelés	Mérsékelt	Nincs (V, absence)
2013.	ACS újraértékelés	Jelentős	Nincs (V, absence)
2013.	VTE profilaxis újraértékelés – alsó végtagi és hasi műtét	változatlan vélemény	Nincs (V, absence)
2014.	MVT, PE terápia újraértékelés	Jelentős	Nincs (V, absence)
2016.	<i>Támogatás megújítása</i>		
	Major ortopédiai műtét, kezdeti VTE profilaxis	Jelentős	
	Hasi műtét, VTE profilaxis	Jelentős	
	Magas kockázatú, immobilizált betegek, VTE profilaxis	Jelentős	
	MVT, PE terápia	Jelentős	
	SVT terápia	Mérsékelt	
	Prolongált VTE profilaxis	Elégtelen	
2017.	VTE profilaxis -1,5mg-os hatáserősség	Elégtelen	

Az **SMC** javasolja a készítmény támogatását instabil angina vagy NSTEMI kezelésére olyan betegeknél, akiknél sürgős (<120 perc) invazív kezelés (PCI) nem javallt. Javasolja továbbá STEMI kezelésére olyan betegeknél, akiket trombolitikummal kezelnek, vagy akik kezdetben nem kapnak reperfüziós kezelést. Az iroda benyújtott kérelem hiányában nem javasolja a készítmény támogatását az alábbi indikációkban:

- vénás tromboembóliás események (VTE) megelőzésére magas kockázatú betegeknél, akik akut betegség, például szívelégtelenség és/vagy akut légzőszervi rendellenesség és/vagy akut fertőzés vagy gyulladásos betegségek miatt immobilizáltak
- akut mélyvénás trombózis és pulmonalis embólia terápia
- az alsó végtagok akut, szimptomás, spontán felületes vénás trombózisa, egyidejű mélyvénás trombózis nélkül
- vénás tromboembóliás események (VTE) megelőzésére olyan hasi műtéten átesett betegeknél, akiknél nagy a tromboembóliás szövődmények kockázata, mint például a hasi daganatos műtéten átesett betegeknél

A **NICE**, **IQWiG**, **NCPE**, **CADTH** és **ICER** irodák honlapján a készítménnyel kapcsolatban értékelés nem azonosítható.



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

8. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a fondaparinux-nátrium hatásosan alkalmazható VTE profilaxis és kezelése céljából.

Az áttekintett, publikusan elérhető klinikai adatok alapján a kérelmezett indikációkban (a klinikai vizsgálatok szerinti eltérő PICO-kban) a fondaparinux legalább olyan hatásos, mint az enoxaparin.

A fondaparinux non-inferioritása a nadroparin terápiához képest evidenciák hiányában nem minden indikációban bizonyított.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az Arixtra alkalmazásával költségmegtakarítás és definíciószerűen azonos többlet-egészségnyereség számszerűsített a Clexane és a Fraxiparine komparátorokkal szemben, azonban a költség-minimalizációs elemzés a non-inferioritás igazolásának hiányában nem tekinthető minden indikációban megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján a Clexane és Fraxiparine komparátorokkal szemben a technológia hazai körülmények között valószínűleg a kérelmezett listaáron költséghatékony, ugyanakkor adagolástól függően egyes indikációkban felmerül, hogy az Arixtra 2,5 mg/0,5 ml esetén nem teljesül a költségminimalizáció a kérelmezett árszinten. Költségvetési hatás becslés hiányában nem megítélhető az Arixtra társadalombiztosítási támogatásba vételének kasszahatása.