

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

- *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.
- **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 lenalinomid kezelés, a daganat, annak áttéte vagy nyirok pangás által okozott érkompresszió) fennállásának időtartamára, valamint korábbi vénás thromboembóliás epizódot 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 homozygota 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, az B01AB05 ATC-kódú **enoxaparin**, mely jelenleg az alábbi támogatásokban részesül:

- normatív 25%
- EÜ90 4/a1.
- EÜ90 4/a2.
- EÜ90 4/b1.
- EÜ90 4/b2.
- EÜ90 4/c1.
- EÜ100 57.
- Közgyógyellátás keretében kiváltható

Az Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

„Az Inhixa felnőttek számára javallt:

- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is.
- Vénás tromboembóliás szövődmény megelőzésére akut betegségben (mint pl. akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy rheumás megbetegedések) szenvedő betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár.
- Mélyvénás trombózis (DVT) valamint tüdőembólia (PE) kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát.
- Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia (PE) hosszú távú kezelésére és kiújulásának megelőzésére aktív daganatos betegeknél.
- Hemodialízis során a trombusképződés megelőzése az extrakorporális keringésben.
- Akut koronária szindróma:
 - Instabil angina és ST elevációval nem járó akut miokardiális infarktus kezelése (NSTEMI), orális acetilszalicilsavval kombinálva
 - ST elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI) kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária intervenciót (PCI) igénylő betegeket is.”

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, 4/b2, EÜ100 57. pontoknak,	Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció	<u>elsődleges</u> : Clexane 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Azonos hatásosság
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	továbbá az alkalmazási előírásnak megfelelő tethető betegkör	oldatos injekció előretöltött fecskendőben	<u>további</u> : -Fraxiparine 3800 NE/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben - Fraxiparine 5700 NE/0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő				

Forrás: TÉF 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 alkalmazható terápiás lehetőségek a következők:

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

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, 4/c1 pontokon, továbbá EÜ100 57. ponton és normatív 25%-os támogatásban részesülnek, közgyógyellátás keretében elérhetők.

2. táblázat: A kérelmezett és a támogatottan elérhető LMWH készítmények alkalmazási előiratok szerinti indikációs körei

	Inhixa	Clexane	Clexane Forte	Fraxiparine	Fraxodi
VTE megelőzésére közepes és magas kockázatú műtéti beavatkozás esetén, különös tekintettel az ortopédiai és általános sebészetre, beleértve a daganatok műtéti eltávolítását is	X	X	X	X	
VTE megelőzésére akut betegségben szenvedő betegeknél, valamint a mobilitás korlátozása esetén, ami a vénás tromboembóliás szövődmény fokozott kockázatával jár	X	X	X	X	
MVT és PE kezelésére, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy sebészeti beavatkozást igénylő tüdőembóliát	X	X	X	MVT és PE kezelése	MVT kezelése
MVT és PE hosszú távú kezelésére és kiújulásának megelőzésére aktív daganatos betegeknél	X	X	X		
Hemodialízis során a trombusképződés megelőzése az extrakorporális keringésben	X	X	X	X	
UA és NSTEMI kezelése, orális acetilszalicilsavval kombinálva	X	X	X	X	
STEMI kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi PCI-t igénylő betegeket is	X	X	X		

MVT: mélyvénás trombózis, PCI: perkután koronária intervenció, PE: pulmonalis embólia, STEMI: ST elevációval járó miokardiális infarktus, UA: instabil angina

Forrás: Saját szerkesztés

A TÉF felhívja a figyelmet, hogy a kérelmezett indikációban a Hepaxane készítmények támogatásba fogadási kérelmének elbírálása szintén folyamatban van (AT011/66-72/2025).

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-minimalizációs elemzésében a Clexane 4000 NE kezelés az elsődleges komparátor terápia. Az elemzésbe továbbá bevonásra kerültek a Fraxiparine 3800 NE és 5700 NE terápiák is.

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. Relatív hatásosság

Az Inhixa termékek biohasonló készítmények, melyek referencia készítményei a Clexane termékcsalád tagjai. Az EMA 2016-os, kis molekulású heparinokat tartalmazó biohasonló gyógyszerek fejlesztésére vonatkozó irányelve alapján a hasonló hatásosság bizonyítékai a fizikai-kémiai, funkcionális és farmakodinámiai összehasonlítások során kimutatott hasonlóságból származnak. Nem szükséges célzott összehasonlító hatásossági vizsgálat.

A TEF célzott irodalomkeresés során azonosított egy post-marketing, obszervációs, retrospektív klinikai vizsgálatot, melynek eredményei alapján az Inhixa és Clexane kezelések során a VTE és a vérzés gyakorisága mindkét terápiával alacsony volt.

Az áttekintett evidenciák alapján az enoxaparin és nadroparin hatátságában és biztonságosságában nincs szignifikáns különbség.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása a klinikai többletelőny meglétének nem igazolható volta miatt nem releváns.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-minimalizációs típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben terápia alapesetben a Clexane 4000 NE (40 mg)/0,4 oldatos injekció előretöltött fecskendőben, a Fraxiparine 3800 NE/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben és a Fraxiparine 5700 NE/0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben terápiákkal kerül összevetésre

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező az egészségnyereség mértékét azonosnak tekintette.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben terápia esetében azonos egészségnyereséget és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a Clexane 4000 NE (40 mg)/0,4 oldatos injekció előretöltött fecskendőben, alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a Fraxiparine 3800 NE/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben és a alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a Fraxiparine 5700 NE/0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben komparátorokkal szemben az alapesetben bemutatott 10 napos kezelési ciklus esetében.

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 az Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben terápia esetében (rendre XXX%, XXX %, XXX % és XXX %-os várható piaci részesedést vár) az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX, XXX, XXX és XXX DOT forgalom felhasználása várható.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben; 10x előretöltött fecskendőben listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, 1 injekció költsége XXX Ft. A komparátor Clexane 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben; 10x0,4 ml előretöltött fecskendőben termék bruttó fogyasztói ára XXX Ft, 1 injekció költsége XXX Ft, Fraxiparine 3800 NE/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben; 10x0,4ml előretöltött fecskendőben termék bruttó fogyasztói ára XXX Ft, 1 injekció költsége XXX Ft és Fraxiparine 5700 NE/0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben; 10x0,6ml előretöltött fecskendőben terápiákkal; 10x0,6ml előretöltött fecskendőben termék bruttó fogyasztói ára XXX Ft, 1 injekció költsége XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Téf által számított, támogatott áron számított, az Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A Clexane 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, a Fraxiparine 3800 NE/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben és a Fraxiparine 5700 NE/0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Kérelmező az elemzésben az Inhixa és a Clexane készítmények azonos hatásosságát feltételezte, ami az azonos hatóanyag, hatáserősség, beviteli forma és adagolási rend, továbbá a biohasonló LMWH készítmények fejlesztési szabályai miatt elfogadható, így a klinikai többlételny megléte definíciószerűen nem igazolható.

Az Inhixa és Clexane készítmények hatásosságát közvetlenül összehasonlító prospektív klinikai vizsgálat nem azonosítható. Ugyanakkor az EMA kis molekulású heparinokat tartalmazó biohasonló gyógyszerek fejlesztésére vonatkozó irányelve alapján a hasonló hatásosság bizonyítékai a fizikai-kémiai, funkcionális és farmakodinámiás összehasonlítások során kimutatott hasonlóságból származnak, és nem szükséges célzott összehasonlító hatásossági vizsgálat.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a kérelmezett termelői ár nem felel meg a 32/2004. (IV. 26.) ESZCSM rendeletnek. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a nem megfelelően meghatározott kérelmezett termelői ár egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a kérelmező által az elemzés mellé benyújtott „Inhixa CMA 4000 NE” című excel értelmezhetőségét elírások nehezítik mely a DOT forgalom, „kért” és dobozforgalom szavak nem megfelelő használata. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a nem egyértelműen meghatározott forgalom meghatározása egy jól számszerűsíthető, a költségeket, befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A **HAS** (2018.07.05) a készítmény klinikai hasznát fontosnak véleményezte, hozzáadott értéket a referencia készítményhez képest nem állapított meg.

9. Konklúzió

A Kérelmező az elemzésben az Inhixa és a Clexane készítmények azonos hatásosságát feltételezte, ami az azonos hatóanyag, hatásereőség, beviteli forma és adagolási rend, továbbá a biohasznoló LMWH készítmények fejlesztési szabályai miatt elfogadható, így a klinikai többletelőny megléte definíciószerűen nem igazolható.

Az áttekintett evidenciák alapján az enoxaparin és nadroparin hatátosságában és biztonságosságában sincs szignifikáns különbség.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben alkalmazásával költségmegtakarítás és azonos egészségnyereség számszerűsített a Clexane 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján a Clexane 4000 NE (40 mg)/0,4 oldatos injekció előretöltött fecskendőben, a Fraxiparine 3800 NE/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben és a Fraxiparine 5700 NE/0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben komparátorokkal szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. Az Inhixa 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen megtakarítást eredményez a finanszírozó részére.