



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

## Nyilvános összefoglaló

### 1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Fraxiparine 2850 NE/ 0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben 10x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

*Normatív 25%*

**EÜ90 4/a1.:** Közepes thromboemboliás kockázattal járó állapot esetén a vénás thromboemboliás esemény elsődleges megelőzésére a kórházi terápia folytatásaként, profilaktikus dózisban a kockázat fennállásának idejére.

**EÜ90 4/a2.:** Közepes thromboemboliás kockázattal járó, kórházi bentfekvést nem igénylő trauma esetén a vénás thromboemboliás esemény elsődleges megelőzésére profilaktikus dózisban a kockázat fennállásának idejére, de maximum 10 napig.

**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 thromboemboliás 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 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 túlادagolásból adódó vérzés vagy splanchnicus vagy vena hepatica thrombosis jelentkezik.

A készítmény hatóanyaga, az **B01AB06** ATC-kódú **nadroparin kalcium**, mely jelenleg támogatott az alábbi támogatási kategóriákban: EÜ90 4/b1, 4/b2, 4/c1, EÜ100 57, normatív 25%, közgyógyellátás. **A kérelmezett hatáserősségben a hatóanyag jelenleg nem támogatott.**



## Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

## Technológia-értékelő Főosztály

A Fraxiparine 2850 NE/ 0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben 10x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallata a következő:

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

Thromboemboliás szövődmények megelőzése közepes és magas kockázatú belgyógyászati betegek esetében.

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**

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	EÜ90 4/a1, 4/a2, EÜ100 57. pontoknak, továbbá az alkalmazási előírásnak megfelelő betegeket	Fraxiparine 2850 NE/ 0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Clexane 2000 NE (20 mg)/0,2 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Azonos hatásosság
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	kolorektális műtétet követő VTE prevenció (Simonneau, 2006)	nadroparin 2850 NE	enoxaparin 4000 NE	VTE ráta, major vérzés
	major ortopédiai műtétet követő VTE prevenció (Gerken, 2010, regiszter)	nadroparin (testtömegre korrigált)	enoxaparin vagy fondaparinux (testtömegre korrigált)	
	instabil angina (Shafiq, 2006)	nadroparin (2x86 anti-Xa/kg) + ASA + Clopidogrel + egyéb angina ellenes terápia	enoxaparin (2x1 mg/kg) vagy dalteparin (2x120 IU/kg) + ASA + Clopidogrel + egyéb angina ellenes terápia	kompozit: kardiovaszkuláris halálozás, AMI, rekurrens angina, intervenció szükségessége
	instabil angina /NSTEMI (Okmen, 2003, obsz.)	nadroparin (2x 87 IU/kg) + tirofiban	enoxaparin (2x 1 mg/kg) + tirofiban	MACE: AMI, visszatérő refrakter angina, halál, stroke és sürgős revascularisatio
	krónikus dialízis (Chuang, 2011, egycentum)	nadroparin	enoxaparin	VTE ráta, mortalitás, major és minor vérzés



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

	hospitalizált belgyógyászati betegek (Dooley, 2014, metaanalízis)	nadroparin	enoxaparin	VTE ráta, mortalitás, major és minor vérzés
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Kérelemmel megegyezik			azonos hatásosság, CMA

VTE: vénás trombembólia, MACE: major cardiac event, AMI: akut miokardiális infarktus, NSTEMI: ST-elevációval nem járó miokardiális infarktus

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:

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. A kérelmezett indikációs pontokkal megegyező támogatásban a Clexane 2000 NE (20 mg)/0,2 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény részesül.



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

## 2. táblázat: A támogatottan elérhető LMWH készítmények alkalmazási előíratok szerinti indikációs körei

	Clexane	Fraxiparine	Fraxodi
Peri-és postoperatív tromboemboliás szövődmények megelőzésére közepes és magas kockázatú betegek esetében	X	X	
Tromboemboliás szövődmények megelőzése közepes és magas kockázatú belgyógyászati betegek esetében	X	X	
Tromboemboliás betegségek (MVT, PE) kezelése.	X	X	MVT
Instabil angina és non-Q myocardialis infarctus kezelése, kisdózisú acetilszalicilsav egyidejű adása mellett	X	X	
Haemodialysis alatt az alvadékképződés megelőzése	X	X	
MVT és PE tartós kezelésére és kiújulásának megelőzésére aktív tumoros betegségben szenvedő betegeknél	X		
STEMI kezelésére, beleértve a gyógyszeres kezelésre szoruló vagy későbbi perkután koronária-intervenciót (PCI) igénylő betegeket is	X		

MVT: mélyvénás trombózis, PCI: perkután koronária intervenció, PE: pulmonalis embólia, STEMI: ST elevációval járó miokardiális infarctus

Forrás: Saját szerkesztés

### 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében a Clexane 2000 NE (20 mg)/0,2 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény a komparátor terápia.

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

A nadroparin és enoxaparin relatív hatásosságára vonatkozóan a Kérelemben bemutatásra került és a TÉF által célzott irodalomkeresés során azonosított evidenciák alapján a nadroparin és enoxaparin hatásosságában és biztonságosságában nincs szignifikáns különbség az alábbi betegcsoportokban és indikációkban:

major ortopédiai műtéten átesett betegek VTE profilaxisa  
hospitalizált belgyógyászati betegek VTE profilaxisa  
instabil anginában vagy NSTEMI-ben szenvedő betegek  
hemodializált betegek

Ugyanakkor a nadroparin noninferioritása nem igazolódott az enoxaparinhoz képest a kolorektális műtéten átesett betegek VTE profilaxisa szempontjából. A felsoroltaktól eltérő, alkalmazási előírásban szereplő indikációkban a nadroparin szintén hatásosnak bizonyult,



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

ugyanakkor az enoxaparinhoz képesti relatív hatásossága direkt vagy indirekt összehasonlító vizsgálatok hiányában nem ismert.

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

#### 4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A Kérelmező a naproparin és az enoxaparin hasonló hatásosságát és biztonságosságát feltételezte, ami összességében, az áttekintett evidenciák alapján elfogadható.

### 5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

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

A benyújtott elemzésben a *Fraxiparine 2850 NE/ 0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben 10x* készítmény befogadását kérelmezték új indikációs pontokra, valamint a Fraxiparine korábban már korábban támogatott hatáserősségű készítményeinek támogatott indikációira. A Kérelmező egy költség-minimalizációs elemzést készített, melyben a *Fraxiparine 2850 NE/ 0,3 ml* egységárát a támogatott gyógyszerterzsben elérhető *Clexane 2000 NE (20 mg)/0,2 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben* (enoxaparin) gyógyszerkészítmény egységárával vetette össze.

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

Az elemzés bemeneti adatait a Kérelmező publikus finanszírozói nyilvántartásokból származtatta. A választott elemzési típus költség-minimalizáció, így az elemzés ezzel összhangban az egészségi állapot változására vonatkozó információt nem tartalmaz.

A Kérelmező azért választotta a Clexane 2000 NE (20 mg) készítményt komparátornak, mivel összehasonlításra kerülő készítmények hatáserősség-csoportok szerint azonos kategóriákba sorolhatók a fixesítési eljárásban.

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

A Kérelmező egészség-gazdaságtani elemzése alapján a *Fraxiparine 2850 NE/ 0,3 ml* által definíció szerint nem várható egészségnyereség a komparátor készítménnyel szemben.

Költségeket tekintve a WHO DDD alapján számolt napi terápiás összehasonlítva Fraxiparine 2850 NE nem költség-minimalizál a Clexane 2000 NE készítménnyel szemben.

Indikációs körökre lebontva és figyelembe véve az alkalmazási előírásból származtatott adagolási útmutatót, a Fraxiparine 2850 NE alkalmazása a legtöbb bemutatott indikációban alacsonyabb terápiás költséget jelent, mint a Clexane 2000 NE. Ugyanakkor a thromboemboliás megbetegedések megelőzése indikációban a NE szerint alkalmazott dózisok esetén, ha a Clexane 2000 NE 0,2 ml készítmény esetén, ha kevesebb terápiás nappal számolunk, a költség-minimalizáció nem teljesül.



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

## 6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

### 6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott elemzést alkalmaz, mely alapján az európai népességben a becsült éves incidenciát 104-183/100.000 személyévben határozta meg.

Az elemzésben alkalmazott számításához a Clexane 2022. évi dobozforgalmi adatait használta fel, ez alapján 24 393 db dobozt számszerűsít évente. A *Fraxiparine 2850 NE/ 0,3* részére az 1., 2., 3., és 4. év végére 12 000 – 15 000 – 18000 és 20 000 doboz eladását prognosztizálják.

### 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a *Fraxiparine 2850 NE* és a *Clexane 2000 NE* készítmény költségét a 2023. október 1-jei fixesítési eljárást követő referencia NTK alapján számolták ki a várható dobozforgalmakkal súlyozva.

### 6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, (LMWH csoport ref. NTK-ból számolt) támogatott áron számított, a *Fraxiparine 2850 NE/ 0,3 ml* terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A *Clexane 2000 NE/ 0,2 ml* komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX – XXX – XXX és XXX Ft. A nettó költségvetési hatás mértéke a *Fraxiparine 2850 NE/ 0,3 ml* felhasznált mennyiségének, valamint a dobozforgalmának csökkenésével mérséklődhet.

## 7. A benyújtott elemzés limitációi

### 7.1. Orvosszakmai limitációk

A kérelmezett készítmény alkalmazási előírás szerinti indikációs köre nem teljes mértékben feleltethető meg a kérelmezett EÜ pontok indikációinak. Az EÜ90 4/a2 pontnak megfelelő indikációt (közepes tromboemboliás kockázattal járó, kórházi bentfekvést nem igénylő trauma) a készítmény alkalmazási előírása nem tartalmazza.

A *Fraxiparine* készítmények különböző hatáserőségeinek indikációs körei együttesen kerültek meghatározásra az alkalmazási előírásban, ugyanakkor az adagolási javaslat alapján a kérelmezett 2850 NE/0,3ml-es hatáserőséggű készítmény legfőképpen az alábbi indikációkban alkalmazandó:

Közepes kockázat (pl. általános sebészeti beavatkozás) esetén

Magas kockázat esetén, 50 kg alatti testtömegnél a 4. naptól

Közepes kockázat esetén, akut betegség miatt ágyhoz kötött belgyógyászati betegeknél

Vérzésveszély nélküli haemodializált betegeknél 50 kg alatti testtömegnél

A legtöbb bemutatott vizsgálatban a nadroparint nagyobb hatáserőségben alkalmazták, mint a kérelmezett készítményé, kifejezetten a két megjelölt hatáserőséggű készítmény relatív hatásosságáról nem áll rendelkezésre publikus forrásból elérhető evidencia.



## Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

### Technológia-értékelő Főosztály

A nadroparin hatásosnak bizonyult az alkalmazási előírásban szereplő valamennyi indikációban, ugyanakkor az enoxaparinhoz képesti relatív hatásossága direkt vagy indirekt összehasonlító vizsgálatok hiányában nem minden indikációban ismert (pl. trombembóliás kórképek kezelése, VTE megelőzése major ortopédiai műtétől eltérő műtét típusok esetén).

A nadroparin noninferioritása nem igazolódott az enoxaparinhoz képest a kolorektális műtéten átesett betegek VTE profilaxisa szempontjából.

#### 7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

- Az egészség-gazdaságtani elemzés egyik legfőbb limitációja, hogy a bemutatott elemzés nincs összhangban a kérelemben definiált indikációs pontokkal, valamint a Clexane 2000 NE jelenleg támogatott indikációs pontjaival. Az eltérésben érintett indikációkban azonban a 7.1 fejezettel összhangban a kérelmezett Fraxiparine 2850 NE /0,3 ml-es készítmény alkalmazhatósága is bizonytalan. A vonatkozó EÜ pont (EÜ100 57.) jelenleg meghatározott szövegezése szerint csak folytatólagos terápiaként alkalmazzák a Clexane 2000 NE készítményt, így ezekben az indikációkban vélhetően a Fraxiparine 2850 NE/ 0,3 ml alkalmazása sem jelentős mértékű.

Az egészség-gazdaságtani elemzés egy további limitációja, hogy amennyiben a későbbiekben az LMWH készítmények fixesítési eljárásban vesznek részt a jelen kérelemben bemutatott költségminimalizációs elemzés konklúziója megváltozhat.

A benyújtott kérelem nemzetközi összehasonlítást bemutató táblázatának a társadalombiztosítási támogatásban részesülő három legalacsonyabb jelenleg érvényes termelői ár [(Belgium/ Luxemburg), Lengyelország, Szlovákia] számtani átlagánál a kérelmezett termelői ár magasabb. A Kérelmező jelezte, hogy Lengyelországban és Szlovákiában áremelési kérelem van folyamatban, ezek döntése azonban nem ismert.

Az elemzés egy további limitációja, hogy a 2023 naptári évben Clexane készítmények esetén határértékhez kötött támogatás-volumen szerződés volt érvényben.

#### 8. Nemzetközi kitekintés

A HAS (2022.04.12.) javasolta a készítmény támogatását. A készítmény klinikai hasznát gyengének (*faible*) véleményezte akut betegségben (például akut szívelégtelenségben, légzési elégtelenségben, súlyos fertőzésekben vagy reumás betegségekben) szenvedő, csökkent mobilitású, fokozott vénás tromboembolia kockázattal rendelkező betegek esetén. A készítmény klinikai hasznát fontosnak (*important*) véleményezte az alábbi indikációkban:

tromboembóliás események megelőzése, különösen sebészeti beavatkozás kapcsán, közepes vagy magas kockázatú betegek esetén

az extracorporalis keringési kör véralvadásának megelőzése hemodialízis során (általában 4 órás időtartamú kezelés)

kialakult mélyvénás trombózis kezelése

instabil angina és NSTEMI kezelése az akut fázisban, aszpirinnel kombinálva

Az iroda hozzáadott értéket a meglévő terápiás lehetőségekhez képest nem állapított meg.



Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

Technológia-értékelő Főosztály

---

## 9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **nadroparin** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megele** definíció szerűen **nem igazolható az enoxaparin komparátorhoz** viszonyítva.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban a kis hatásereű készítmények között választékűvítő szereppel bírhat.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a *Fraxiparine 2850 NE/0,3 ml* alkalmazásával költsémegetakarítás és azonos mértékű egészségnyereség számszerűsített a *Clexane 2000 NE 0,2 ml* komparátorral szemben, alkalmazási előírás szerint számítva a költség-minimalizáció az kérelmezett indikációs körök legnagyobb részében teljesül. Azonban a bemutatott elemzés alapján előfordulhat, hogy a kérelmezett termelői ár magasabb kúraköltségeket eredményez enoxaparin terápiaához képest. Ennek tükrében a Technológia-értékelő Főosztály javasolja az alacsonyabb Fraxiparine 2850 NE/0,3 ml egységár kialakítását.

A költségvetési hatás eredménye szerint a Fraxiparine 2850 NE/0,3 ml befogadásával nem realizálható megetakarítás a Finanszírozó részére.