

Nyilvános összefoglaló

1 Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Fraxiparine 9500 NE/ 1,0 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben 10x készítmény áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga a B01AB06ATC kódú **nadroparin calcium**, mely **jelenleg támogatott**.

A Fraxiparine 9500 NE/ 1,0 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben 10x készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül:**

- *Normatív 25%*
- **EÜ90 4/c1.:**
 - A kialakult vénás thrombózis, illetve tüdőembolia kezelésére–azadott 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 lenalinomid kezelés, a daganat, annak áttéte vagy nyirokpangás 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 FII G20210A pontmutáció, kombinált örökletes thrombosiskészség, klinikai és laboratóriumi definíciónak megfelelő antifosfolipid 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 syndrome, normális vasforgalmi adatok mellett kifejezett

hajhullás, INR érték alapján nem túladagolásból adódó vérzés vagy splanchnicus vagy vena hepatica thrombosis jelentkezik.

- Közgyógyellátás keretében kiváltható

A Fraxiparine 9500 NE/ 1,0 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben 10x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

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

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.”

2 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az antikoaguláns kezelésben elérhető és alkalmazott 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. A kérelmezett indikációs pontokkal megegyező támogatásban az alábbi készítmények részesülnek:

- Fraxiparine 7600 NE/ 0,8 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
- Fraxiparine 9500 NE/ 1,0 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
- Fraxodi 11400 NE/ 0,6 ml ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
- Fraxodi 15200 NE/ 0,8 ml ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
- Fraxodi 19000 NE/ 1,0 ml ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
- Clexane 6000 NE (60 mg)/0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
- Clexane 8000 NE (80 mg)/0,8 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
- Clexane 10000 NE (100 mg)/1 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
- Clexane Forte 12000 NE (120 mg)/0,8 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
- Clexane Forte 15000 NE (150 mg)/1 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

A TÉF felhívja a figyelmet, hogy a Fraxiparine 9500 NE/ 1,0 ml készítmény esetén az OGYÉI gyógyszeradatbázisában átmeneti termékhiány van feltüntetve, melynek kezdete 2023.04.03, várható vége 2023.06.30, okaként gyártási gondok vannak megjelölve.

1. 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 infarktus

Forrás: Saját szerkesztés

3 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján:

Hatásmechanizmus

A nadroparin standard heparinból specifikus körülmények között depolimerizált, kis molekulatömegű heparin kalciumsója (4300 Dalton átlag molekulatömegű glikózaminoglikán frakció). A nadroparin nagy affinitással kötődik az antithrombin III (ATIII) plazmaproteinhez. Ennek a kötődésnek az eredménye a Xa faktor fokozott gátlása, ami szerepet játszik a nadroparin erős antithromboticus potenciáljában. A nadroparin antithromboticus aktivitásához hozzájáruló egyéb mechanizmusok: a TFPI (tissue factor pathway inhibitor) stimulációja, a fibrinolysis aktiválása a szöveti plazminogén aktivátor endothel sejtekből történő közvetlen felszabadításával, továbbá a haemorheológiai paraméterek megváltoztatása (a vér viszkozitásának csökkenése, a thrombocyta és a granulocyta membrán fluiditásának növekedése).

Adagolás

1. Thromboemboliás megbetegedések megelőzése:

Naponta 1 alkalommal sc. injekcióban kell alkalmazni a készítményt.

Műtéti beavatkozások esetén:

Általános érzéstelenítésben végzett sebészeti beavatkozások során alkalmazható az alábbiakban megadott adagolás.

- Közepes kockázat (pl. általános sebészeti beavatkozás) esetén: Naponta 1-szer 0,3 ml (2850 anti-Xa NE) alkalmazandó sc. injekcióban. 2-4 órával a sebészeti beavatkozás előtt kell az első 0,3 ml-es (2850 anti-Xa NE) injekciót sc. beadni. Ugyanezt a sc. adagot kell naponta 1-szer ismételni a kockázati időtartam alatt, a beteg mobilizációjának befejezéséig (de legalább 7 napon keresztül).
- Magas kockázat (pl. ortopéd-sebészeti beavatkozás) esetén: Az adagot a beteg testtömege alapján kell meghatározni (38 anti-Xa NE/ttkg), és az így kiszámított dózist kell alkalmazni naponta 1-szer, sc.:
 - az első dózis beadása subcutan injekcióban 12 órával a műtét előtt,
 - ezután ugyanennek a dózisnak a beadása 12 órával a műtét után történjen,
 - majd naponta egyszer kell ismételni ugyanezt az adagot a 4. postop. napig.

A kezelés időtartama legalább 10 nap. A profilaxist minden esetben a kockázati periódus alatt, majd azt követően a beteg mobilizálásának befejezéséig kell folytatni. A profilaxis meghosszabbítása megfontolandó tartósan fennálló rizikófaktor(ok) esetén.

Belgyógyászati betegeknél:

Naponta 1 alkalommal sc. injekcióban kell alkalmazni a készítményt.

- Közepes kockázat esetén: Akut betegség miatt ágyhoz kötött belgyógyászati betegeknél közepes rizikónak megfelelő fix dózisban
- Magas kockázat esetén: Légzési elégtelenség és/vagy légúti fertőzés és/vagy keringési elégtelenség miatt intenzív osztályon kezelt betegeknél a nagy thrombosis-rizikónak megfelelő, testtömegre illesztett dózisban, az alábbi táblázat szerint.

A profilaxist minden esetben a kockázati periódus alatt, majd azt követően a beteg mobilizálásának befejezéséig kell folytatni.

2. Thromboemboliás megbetegedések kezelése:

Naponta 2-szer (12 óránként) sc. injekcióban kell alkalmazni, 10 napot nem meghaladó időtartamban (kivéve, ha az orális antikoagulánsra történő átállás nehézkes vagy kontraindikált). Az adagot a beteg testtömege alapján kell meghatározni és az abból kiszámított dózist kell alkalmazni. A javasolt adag 86 anti-Xa NE/ttkg naponta 2-szer, sc. A hagyományos heparin-terápiához hasonlóan, a nadroparin-kezelést is a diagnózis felállítását követően kell megkezdeni. Amennyiben az adagnak a testtömeghez való illesztése szükségessé teszi, a beadandó térfogatot is módosítani kell, azaz a fecskendő függőleges helyzetében a dugattyút a megfelelő beosztásra kell állítani. 40 kg alatti, illetve 100 kg feletti testtömegű betegek kezelésére vonatkozóan nincs klinikai tapasztalat (hatástalansággal vagy vérzés esetleges kialakulásával számolni kell). Ezen betegek kezelését fokozott ellenőrzés mellett kell végezni. 10 napnál hosszabb ideig nem szabad alkalmazni. Az orális antikoaguláns terápiát – hacsak nem kontraindikált – minél előbb el kell kezdeni. A nadroparin-kezelést a terápiás INR-érték beállításáig folytatni kell.

Instabil angina és non-Q myocardialis infarctus kezelése:

Sc. injekcióban naponta 2-szer (12 óránként) 86 anti-Xa NE/ttkg alkalmazandó – kezdő iv. bolus adása után – melyet kisdózisú orális acetilszalicilsavval (naponta 75-325 mg) együtt kell alkalmazni. A kezdő adag iv. bolusban 86 anti-Xa NE/ttkg, melyet közvetlenül 86 anti-Xa NE/ttkg sc. nadroparin injekció követ. Az átlagos kezelési idő 6 nap. A dózist a testtömeghez kell illeszteni. Ha a beteg állapota miatt thrombolyticus kezelés válik szükségessé, a nadroparin-kezelés felfüggesztése javasolt, mivel együttes alkalmazásukra nincs klinikai tapasztalat.

3. Haemodialysis alatt az extracorporalis keringés okozta thrombosis megelőzése:

Intravascularisan, a dializáló kör artériás száraiba kell beadni. A dózis optimalizálása minden egyes betegnél egyénenként szükséges, figyelembe véve a dialysis technikai feltételeit is.

Tájékoztató kezdő dózis:

Vérzésveszély nélküli betegeknél a dialysis kezdetén 65 anti-Xa NE/ttkg nadroparin adandó a dializáló kör artériás száraiba. Ez a dózis rendszerint 4 órás dialysishez elegendő. Ha a dialysis folyamata 4 óránál tovább tart, további kisebb dózis adása válhat szükségessé. A további dialysiseknél a dózist a korábban megismert hatásosság alapján kell illeszteni. Azoknak a haemodializált betegeknél, akiknél fokozottan fennáll a vérzés vagy progresszív vérzéses rendellenesség veszélye, felére csökkentett adagot kell alkalmazni. A betegeknél a dialysisek teljes időtartama alatt gondosan figyelni kell a vérzések jeleit, illetve a bealvadást a dialysis körben.

Alkalmazás

Subcutan injekció formájában alkalmazható:

- thromboemboliás megbetegedések megelőzésére,
- thromboemboliás megbetegedések kezelésére.

Subcutan injekció formájában alkalmazható, a kezdő iv. bolus adagot követően:

- instabil angina és non Q myocardialis infarctus kezelésére.

Az sc. beadás technikája: A subcutan injekciót szokásosan a has elülső oldalsó területén redőt képezve, a subcutan szövetbe kell beadni, felváltva jobb és baloldalon. A comb használható alternatív alkalmazási helyként. Előretöltött fecskendők használata esetén az oldatvesztés elkerülése érdekében beadás előtt nem kell a fecskendőt légteleníteni. Az injekciós tűt, annak teljes hosszában a redőre merőlegesen kell beszúrni, a bőrredőt a beadás során végig tartani kell. A beadás helyét tilos dörzsölni. A beteget a sc. injekció beadására be lehet tanítani.

Intravascularisan alkalmazható:

- haemodialysis alatt az extracorporalis keringésben a thrombus keletkezésének megelőzésére.

Intravénásan alkalmazható:

- kezdő iv. bolus adagként instabil angina és non Q myocardialis infarctus kezelésére.

A biztonsági hengert az injekció beadása után az injekció tűjére rá kell húzni! Intramuscularisan tilos alkalmazni!

Hatásosság

A kérelem tárgya egy több évtizede alkalmazott LMWH készítmény, ebből kifolyólag nagyszámú klinikai vizsgálat és meta-analízis eredményei állnak rendelkezésre. A kérelmezett technológia hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban nem merült fel új információ.

3.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

A kérelmezett technológia a szakmai irányelvekben magas fokozaton ajánlott.

A **European Society of Cardiology (ESC)** 2020-as, perzisztens ST-elevációval nem járó akut koronária szindrómára vonatkozó irányelvében minden beteg számára antitrombotikus kezelést javasol az invazív beavatkozás indikációjától függetlenül, melynek elengedhetetlen része a megfelelő thrombocyt-aggregáció gátlás és az (átmeneti) véralvadásgátló kezelés. Az UFH alkalmazása PCI-n áteső betegeknél javasolt [I, A]. A frakcionált heparin (UFH) az NSTEMI-ACS betegek ellátásának standarja, kedvező kockázat-előny profilja és rövid félélet-ideje miatt.

A **European Society for Vascular Surgery (ESVS)** 2021-es irányelvében mélyvénás trómbózis kezelésére az alábbi lehetőségeket javasolja: UFH (csak speciális klinikai helyzetekben, mint pl súlyos veseelégtelenség, hemodialízis, függőben lévő beavatkozások, vagy kritikus állapotú betegek számára), szubkután LMWH, szubkután fondaparinux (30 ml/per kreatinin clearance alatt nem adható), dabigatran, edoxaban, apixaban, rivaroxaban. Daganatos betegséggel összefüggő mélyvénás trómbózisban szenvedő betegeknél kezdeti LMWH terápia javasolt, majd átállás OAC-re három-hat hónap után hosszútávú kezelés céljából.

A **NICE** 2019-es, VTE megelőzésére vonatkozó irányelvében VTE profilaxist javasol sebészeti és traumás betegeknél, a lehető leghamarabb és a felvételt követő 14 órán belül megkezdve. Magas VTE rizikójú akut betegségben szenvedő betegeknél legalább 7 napos antikoaguláns kezelést javasol, első vonalban LMWH alkalmazásával. Károsodott vesefunkció esetén LMWH-t vagy UFH-t ajánl. Alsó végtag immobilizáció, illetve csípőtáji törés esetén LMWH vagy UFH, elektív csípő- vagy térdprotézis-, műtét esetén LMWH, apixaban, rivaroxaban vagy dabigatran, magas rizikójú, hasi műtéten átesett betegeknél, illetve bariátriai műtét esetén

LMWH vagy fondaparinux javasolt. Mellkasi vagy kardiológiai műtét esetén első vonalban LMWH ajánlott.

Az **American Society of Hematology** (ASH) 2018-as irányelvében akut megbetegedésben szenvedő magas trombózis rizikójú (fekvő) betegek, illetve stroke-on átesett betegek esetén LMWH-t vagy fondaparinuxot (esetleg UFH-t), kritikus betegek esetén LMWH-t vagy UFH-t javasol.

A 2016-os **CHEST** irányelvben VTE esetén (nem tumoros) hosszú távú antikoaguláns terápiaként javasolt: dabigatran, rivaroxaban, apixaban vagy edoxaban, melyek előnyben részesítendőek a K-vitamin antagonistákkal szemben. A K-vitamin antagonisták előnyben részesítendőek LMWH-val szemben. Tumoros megbetegedésben fellépő VTE esetén az LMWH-k előnyben részesítendőek.

A 2006 és 2012 között érvényes **hazai irányelv** a VTE profilaxisra vonatkozó ajánlásokat szakágak szerinti felosztásban tárgyalja. Elektív műtétek esetén LMWH adása javasolt a műtét előtt 2 órával az egyes készítményekre megadott alkalmazási előiratok szerinti dózisban. UFH adása az elektív műtét előtt 2 és utána 12 órával javasolt. Nőgyógyászati laparoscopos beavatkozásnál, jóindulatú alapelbetegség esetén, egyéb kockázattal nem bíró betegeken végzett műtéteknél az antikoaguláns prophylaxis UFH vagy LMWH mellett – alternatívaként - a megfelelő kompressziós grádienszt biztosító elasztikus harisnya, a műtét előtt kezdve és a teljes mobilizálásig alkalmazva, önmagában is szóbajön. Malignus betegség miatt vagy egyéb kockázati tényezőkkel bíró betegeken végzett műtéteknél az UFH vagy LMWH kiegészítéseként a megfelelő kompressziós grádienszt biztosító elasztikus harisnya is ajánlott. Érsebészeti beavatkozásokkor tromboembóliás kockázati tényező nélkül, nem szükséges a rutinszerű trombózis prophylaxis, kockázati tényezők meglétekor azonban LMWH-val vagy UFH-val, igen. Ortopédiai műtétek esetén, közepes-nagy-igen nagy kockázatú beavatkozásoknál VTE profilaxis céljából javasolható az LMWHk alkalmazása. A prophylaxis az LMWH/UFH alkalmazása után a 7-10. naptól folytatható illesztett dóziséis orális anticoagulanssal (cél-INR: 2.5), 5 napig párhuzamosan. A prophylaxis csípő- és térdprothesisek esetén legalább 35 napig vagy a teljes mobilizálásig; arthroscopia után 1 hétig folytatandó. Az LMWH/UFH kezdést követően a műtét után a prophylaxis illesztett dóziséis orális antikoaguláns adásával is lehetséges. Traumatológiai esetekben, közepes-nagy-igen nagy kockázat esetén LMWH vagy UFH javasolt, a sérülést követően 6-12 órán belül a teljes mobilizálásáig, ami nagy és igen nagy kockázat esetén legalább 6 hét + mechanikai prophylaxis. Az LMWH bizonyítottan hatékonyabb, mint az UFH. Különböző daganatok esetében változik a trombózis kockázat, amely különösen magas emlőrák + antioestrogenek, prostata rák kezelésekor, de jelentős a trombogenitás az ovarium, az agy, a hasnyálmirigy, a vastagbél, a tüdő, a gyomor daganatai, egyes lymphomák és leukaemiák esetén is. VTE kezelése: Már a diagnózis alapos gyanúja esetén is 5000 NE iv. heparin-Na adása javasolt bolusban, majd – igazolódás esetén - a kezelést LMWH-val vagy UFH-val folytatva. Az orális antikoaguláns készítmény adását a heparin kezelés 2. napján lehet kezdeni. Az együtt adás ideje általában: 4-5 nap. A heparin adását akkor kell befejezni, amikor a beteg INR értéke egymást követő két napon 2.0 és 3.0 közötti. Nagyágot érintő pulmonális embolia vagy iliofemorális trombózis eseteiben hosszabb (7-10 nap) heparin kezelés lehet szükséges.

A 2010 és 2013 között hatályos, a tromboemboliák kockázatának csökkentéséről és kezeléséről szóló **hazai irányelv** alapján a parenteralis antikoagulálást a MVT egyértelmű igazolódása vagy alapos gyanúja esetén azonnal el kell kezdeni, akkor is, ha MVT tünetmentes és véletlenül került felismerésre. A szóba jövő antikoagulánsok és módszerek (LMWH sc., UFH sc., iv.,

**NNGYK**NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 219

E-mail: teiaadmin@nngyk.gov.huWeb: <https://nngyk.gov.hu/>

fondaparinux sc.) mindegyike hatásos, azonban elsőként lehetőség szerint sc. LMWH választandó. MVT-t követően az antikoaguláns kezelést legalább 3-6 hónapig folytatni kell. Tartós antikoagulálás szükséges, ha 6 hónap elteltével az elemzés során az ismételt VTE veszélye meghaladja a kezelés okozta hátrányokat, pl. magasra terjedő trombózis, a trombózist kiváltó ok további fennállása, súlyos trombofília, elégtelen rekanalizáció vagy ismételt trombózis esetén. A pulmonalis embolia (PE) akut szakaszának kezelése hasonló a MVT-éhez, a halálozás nagyobb veszélye miatt azonban annál intenzívebb és rendszerint tartósabb. A parenteralis antikoagulálást a PE igazolódása vagy alapos gyanúja esetén azonnal el kell kezdeni (terápiás dózisú LMWH sc. vagy UFH iv. bolus). 6 hónapig elegendő folytatni az antikoagulálást, ha átmeneti, jól azonosítható kockázati tényező váltotta ki. Tartós, antikoagulálás szükséges, ha 6 hónap elteltével az elemzés során az ismételt PE veszélye meghaladja a kezelés okozta hátrányokat, mint például: idiopathiás PE és nincs vérzésveszély és biztosított a pontos gyógyszeresedés és laboratóriumi ellenőrzés, vagy második vagy többedik idiopathiás PE. A tartós antikoguláns kezelés eszközei azonosak a MVT-nál leírtakkal.

4 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A benyújtott áremelésre irányuló támogatási kérelem részeként különálló egészség-gazdaságtani elemzés nem készült, a Kérelmező a jelenlegi, illetve az áremeléssel előálló, bruttó fogyasztói árat vetette össze enoxaparin és nadroparin jelenleg elérhető készítményeivel.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy tekintettel arra, hogy a kérelem áremelésre irányul, a kérelem támogatása esetén nem várható többlet-egészségnyereség realizálása a hazai egészségbiztosítási rendszerben. Ennek megfelelően az áremelés jóváhagyásával a gyógyszerkészítmény költséghatékonyasága az egészségbiztosító számára feltételszerűen romlik.

A TéF megjegyzi, hogy jelenleg egyéb nadroparin hatóanyagú készítmények áremelési kérelme is zajlik (AT011/549/2023, AT011/550/2023, AT011/551/2023).

4.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzés bemeneti adatait a Kérelmező publikus finanszírozói nyilvántartásokból és a vizsgált készítmények alkalmazási előírásából származtatta. A kérelem áremelésre irányul, így ezzel összhangban az egészségi állapot változására vonatkozó információt az elemzés nem tartalmaz.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Fraxiparine készítményeknek egyéb hatáserősségei is elérhetők (3 800 NE, 5 700 NE, 7 600 NE), ugyanakkor a jelen kérelem ezeket nem érinti. A Kérelmező kiemeli, hogy a 3 legnagyobb forgalmú nadroparin készítménynek, nem kívánja emelni az árát, ezzel is mérsékeli a többlet-támogatás kiáramlást.

4.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a Fraxiparine 9500 NE/1,0 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény termelői árának XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelését kérelmezi. A kért XXX%-os áremelést követően a készítmény bruttó fogyasztói ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik.

A Kérelmező az áremelés indokaiként a gyártási költségeket, valamint energia - bérköltségek emelkedését, és az árfolyamkockázatot jelölte meg.

Az áremelés eredményeképp a Fraxiparine 9500 NE/1,0 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény bruttó fogyasztói áron számított napi terápiás költsége XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne.

A Technológia-Értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a készítmények normatív (25%), emelt (90%), illetve kiemelt, indikációhoz kötött támogatási technikája miatt az áremelés hatása – annak elfogadása esetén – a betegek által fizetendő térítési díjakban is jelentkezni fog. Normatív (25%) támogatás mellett a jelenlegi XXX Ft térítési díj XXX Ft-ra, emelt (90%), indikációhoz kötött támogatás esetén XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik a Fraxiparine 9500 NE/1,0 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény esetén. Kiemelt támogatással történő rendelés esetén a térítési díjak a támogatási technikai jellegéből fakadóan változatlanok lennének.

5 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1 Becsült betegszám

A Kérelmező a korábbi évek forgalmi adatai alapján becsülte a Fraxiparine 9500 NE/1,0 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény várható forgalmát, mely 1-4 évre 350, 400, 450, 500 dobozforgalmat számszerűsít. A jogcímek közötti megoszlásban az összes készítmény esetén meghatározó volt az emelt jogcím részaránya.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a következő 4 évre a forgalomra vonatkozó várakozás függ a fixcsoport-képzés során kialakuló árszintektől, illetve attól, hogy mely készítmények válnak referenciakészítményekké. A Kérelmező figyelembe vette az emelt indikációs ponton történő fixesítésbeli változásokat is.

5.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A készítmény (áremeléssel és áremelés nélküli) terápiás költségeinek jellemzése napi terápiás költségen tehető meg. Az összevetésben kiegészítésképp szerepeltetjük az enoxaparin hatóanyagú készítményt is.

A Technológia-Értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a készítmények normatív (25%), emelt (90%), illetve kiemelt, indikációhoz kötött támogatási technikája miatt az áremelés hatása – annak elfogadása esetén – a betegek által fizetendő térítési díjakban is jelentkezni fog. Normatív (25%) támogatás mellett a jelenlegi XXX Ft térítési díj XXX Ft-ra, emelt (90%), indikációhoz kötött támogatás esetén XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik a Fraxiparine 9500 NE/1,0 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény esetén. Kiemelt támogatással történő rendelés esetén a térítési díjak a támogatási technikai jellegéből fakadóan változatlanok lennének.

5.3 Költségvetési hatás

A Kérelmező jogcímekre bontott becslése alapján a jelen kérelem keretében érintett 9500 NE, 11400 NE, 15200 NE és 19000 NE hatáserősségek esetén összesen, listaáron, átlagosan 10%-os évi forgalombővülés mellett 1-4 évre XXX-XXX-XXX-XXX Ft lenne a bruttó költségvetési hatása (a támogatási összegek figyelembevételével). A nettó költségvetési hatás döntő mértékben a 11400 NE hatáserősség áremelésének eredője, illetve főként az emelt jogcímen koncentrálna.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy 2024 év végéig az összes, jelenleg támogatással elérhető Fraxiparine/Fraxodi kiegészítőkre határértékes támogatásvolumen-szerződése van érvényben, azonban a Kérelmező nyitott a támogatásvolumen-szerződés meghosszabbítására, ezzel biztosítva a neutrális kasszahatást.

6 A benyújtott elemzés limitációi

6.1 Orvosszakmai limitációk

A Kérelem típusának szempontjából (áremelés) érdemi orvosszakmai limitáció nem merült fel.

A Kérelmező a Clexane készítményeket jelölte meg komparátorként (és részletesen bemutatta az enoxaparinnal szembeni relatív hatásosságra vonatkozó eredményeket), ugyanakkor áremelési szempontból a komparátor-választás kérdése nem releváns.

6.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeire nézve a legjelentősebb bizonytalansági tényező, hogy a Clexane, Fraxiparine és Fraxodi készítmények esetén támogatásvolumen-megállapodások voltak érvényben. A támogatásvolumen-megállapodások a költségeket érintő bizonytalansági tényezők, a pontos árkedvezmény ismeretének a hiányában nem számszerűsíthető, melynek hatása valószínűleg jelentős.

A kérelmezett áremelés mértékének meghatározásához szükséges költségváltozást a Kérelmező nem részletezte, mely kerülendő gyakorlat. Ezen adatok hiányában a kérelem nem alátámasztott, sem az áremelés oka, sem pedig a mértéke nem megítélhető.

7 Nemzetközi kitekintés

A HAS (2022.04.12.) javasolta a készítmény támogatását, a klinikai előnyét gyengének (*faible*) véleményezte a következő indikációban: thromboemboliás rendellenességek megelőzésére, különösen azoknál a betegeknél, akik akut betegségben (például akut szívelégtelenségben, légzési elégtelenségben, súlyos fertőzésekben vagy reumás betegségekben) szenvednek, és akiknek mobilitása csökkent, fokozott vénás thromboembolia kockázattal. A terápiás előnyt fontosnak (important) véleményezte az alábbi indikációkban:

- thromboemboliás rendellenességek, különösen sebészeti vénás thromboembolia megelőzése közepes vagy magas kockázatú helyzetekben.
- az extracorporalis keringési kör véralvadásának megelőzése hemodialízis során (általában 4 óra időtartamú kezelés);
- kialakult mélyvénás trombózisok gyógyító kezelése;
- instabil angina és miokardiális infarktus kezelése Q-hullámok nélkül az akut fázisban, aszpirinnel kombinálva

Hozzáadott értéket a meglévő terápiás lehetőségekhez képest nem állapított meg (V, *absence*).

8 Konklúzió

A kérelem áremelésre irányul, a kérelmezett technológia nyújtotta klinikai előny az áremelés bekövetkezésétől független, nem változik, így a klinikai többletelőny, többlet-egészségnyereség definíciószerűen nem értelmezhető.

A rendelkezésre álló evidenciák és hosszútávú klinikai tapasztalat alapján a nadroparin calcium hatásosan alkalmazható az alkalmazási előírásnak megfelelő indikációkban. Az elérhető irányelvek a készítményt magas szinten javasolják.

A termék piacról történő kivonulása esetén nem állna rendelkezésre támogatott formában nadroparin calcium hatóanyag tartalmú készítmény ebben a hatáserősségben.

A benyújtott kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező a Fraxiparine 9500 NE/1,0 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmények XXX%-os (XXX Ft-os) áremelését főként gyártási költségeket, valamint energia - bérköltségek emelkedését, és az árfolyamkockázatot jelölte meg. Az áremelés hatása a támogatási technika okán a betegek által fizetendő térítési díjakat is befolyásolná.

A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a Fraxiparine 9500 NE/1,0 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. A kérelem támogatása egyértelműen támogatás-kiáramlást jelent a finanszírozó számára, és a támogatási technika miatt normatív (25%), emelt (90%) jogcím esetén magasabb beteg által fizetendő térítési díjakhoz vezet, míg kiemelt jogcímen azonos összegű.