

A Haemocomplettan P 20 mg/ml por oldatos
injekcióhoz vagy infúzióhoz, 1x1 g injekciós
üvegben készítményre vonatkozó kérelem
értékelése
(Regisztrációs szám: TéF/87/25)

NNGYK
Technológia-értékelő Főosztály

2025. szeptember 22.

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Haemocomplettan P 20 mg/ml por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz 1x1 g injekciós üvegben készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **támogatási érték nélküli** (kizárólag egészségügyi szolgáltatók számára rendelhető, kiadható gyógyszerek) kategóriában kéri a támogatását a következő indikációban:

„Haemorrhagiás diathesis kezelésére és megelőzésére az alábbiak következtében kialakult (szerzett) hipofibrinogenaemiában:

- a szintézis károsodása a májparenchyma súlyos rendellenessége esetén,
- fokozott intravasculáris felhasználás, pl. disseminált intravasculáris coagulatio következményeként, hyperfibrinolysis,
- fokozott vérkiürülés.”

A fibrinogén csökkent mennyiségével járó legfontosabb klinikai kórképek a következők:

Szülési komplikációk, akut leukaemia, különösen a promyelocytás leukaemia, májcirrózis, mérgezések, kiterjedt sérülések, inkompatibilis transzfúziók következtében létrejövő haemolysis, sebészeti beavatkozások, fertőzések, sepsis, a shock számos formája, valamint daganatok, különösen tüdő-, hasnyálmirigy-, méh-, prosztata daganat.”

A készítmény hatóanyaga, a B02BB01 ATC-kódú **humán fibrinogén**, mely jelenleg nem támogatott.

A Haemocomplettan P 20 mg/ml por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz 1x1 g injekciós üvegben készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

„Haemorrhagiás diathesis kezelésére és megelőzésére

- *Veleszületett hypo-, dys- vagy afibrinogenaemiában.*
- *Az alábbiak következtében kialakult (szerzett) hypofibrinogenaemiában:*
 - *a szintézis károsodása a májparenchyma súlyos rendellenessége esetén,*
 - *fokozott intravasculáris felhasználás, pl. disseminált intravasculáris coagulatio következményeként, hyperfibrinolysis,*
 - *fokozott vérkiürülés.”*

A fibrinogén csökkent mennyiségével járó legfontosabb klinikai kórképek a következők:

Szülési komplikációk, akut leukaemia, különösen a promyelocytás leukaemia, májcirrózis, mérgezések, kiterjedt sérülések, inkompatibilis transzfúziók következtében létrejövő haemolysis, sebészeti beavatkozások, fertőzések, sepsis, a shock számos formája, valamint daganatok, különösen tüdő-, hasnyálmirigy-, méh-, prosztata daganat.”

A kérelmezett indikáció szűkebb, mint az alkalmazási előírásban szereplő indikáció.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
--	-----------	-------------	------------	---------

Kérelmezett indikáció alapján definiált		haemorrhagiás diathesis/akut vérzéses állapotok kezelése és megelőzése szerzett fibrinogén hiányban szenvedő betegek esetében	fibrinogén koncentratum <i>(Felnőttek:</i> A perioperatív vérzés kezelésére általában kezdő adagként 2 g (vagy 30 mg/ttkg), szükség szerint további infúziók, súlyos vérzés esetén nagy mennyiségű (4-8 g) fibrinogénre lehet szükség. <i>Gyermekek:</i> általában 20-30 mg/ttkg.)	friss fagyasztott plazma (FFP)	-a vérzés mennyiségének csökkenése -transzfúziós igény -életminőség -biztonságosság
Orvosszakmai bizonyítékok alapján	Massoumi és mtsai által publikált vizsgálat	két évnél fiatalabb gyermekek, akiknél kongenitális szívfejlődési rendellenesség miatt szívműtétre volt szükség és a fibrinogén szint 200 mg/dl alatt volt, a műtétet követő első órában a vérzés mértéke meghaladta a 3 ml/kg-ot	fibrinogén koncentratum (70 mg/kg)	FFP (10 ml/kg)	-a mellkas drainen keresztül ürülő vér mennyisége a műtétet követő első 3/6/12/24 órában -allogén transzfúziós igény -postoperatív morbiditás és mortalitás
	Morrison és mtsai által publikált klinikai vizsgálat	felnőttek, akiknél 4-es kiterjedésű thoracoabdominális aneurizma rekonstruáló műtét során vérzés lépett fel	fibrinogén koncentratum (kezdő dózis: 40 mg/kg/h az adagolást a FIBTEM eredmények alapján határozták meg)	FFP (15 ml/kg/h)	-műtét alatt illetve a műtétet követő 24 órában az összes allogén vérkomponens beadásának mediánja -postop. haemoglobin és véralvadás -vérzéssel, trombózissal járó komplikációk -30 napon belüli mortalitás -intenzív ellátás ideje -kórházi tartózkodás ideje
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Rahe-Meyer és mtsai által publikált	tervezett thoracalis vagy thoracoabdominális aorta rekonstrukciós	fibrinogén koncentratum (a műtét alatt egy alkalommal történő alkalmazása)	placebo-fiziológias sóoldat	- összes allogén vérkészítmények (vörösvérsejt készítmények, FFP, trombocita

	klinikai vizsgálat (2013)	műtétre szoruló felnőtt betegek, akiknél a műtét során a post-bypass időszakban klinikailag jelentős vérzés lépett fel (60-250 g/5 perc)	ezt követően, amennyiben szükséges volt transzfúziós kezelés (FFP és/vagy trombocita koncentrátum) A fibrinogén pontos adagolását FIBTEM teszt alapján határozzák meg.	(a műtét alatt egy alkalommal történő alkalmazása) ezt követően, amennyiben szükséges volt transzfúziós kezelés (FFP és/vagy trombocita koncentrátum)	koncentrátumok) száma, amelyek a kezelést követő első 24 órában kerültek beadásra - az intenzív osztályon töltött napok száma -a kórházban töltött napok száma -mortalitás (45 nappal a műtét után) -biztonságosság
	Innerhofer és mtsai által publikált klinikai vizsgálat	18-80 év közötti súlyos traumás betegek, akiknek a Sérülés Súlyossági Pontszáma meghaladta a 15-öt, a betegek a vérzés jeleit mutatták, a ROTEM által kóros fibrinpolimerizáció vagy meghosszabbodott alvadási idő igazolódott.	alvadási faktor koncentrátumok: -fibrinogén koncentrátum (50 mg/kg ha FIBTEM A10<9mm) -protrombin komplex koncentrátum (20IE/kg PCC ha EXTEM CT >90 másodperc and FIBTEM A10>9mm) -XIII. faktor koncentrátum (20 IU/kg, a második adag fibrinogénnel együtt ha a FXIII koncentráció 60% alatt és a vérzési pontszám: 2-3 (terápia 2 alkalommal adható utána mentőterápia)	FFP	- az alkalmazott vörösvérsejt készítmények és trombocita koncentrátumok száma a beavatkozást követő 24 órában -az intenzív osztályon töltött napok száma -a kórházban töltött napok száma -mortalitás

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A szerzett hypofibrinogenaemia sokkal gyakoribb, mint a veleszületett formák (pl.: afibrinogemaemia)

A szerzett hypofibrinogenaemia kialakulása több okra vezethető vissza. Lehetséges, hogy nem képződik elegendő mennyiségű fibrinogén (pl.: májbetegségek) vagy fokozott lehet az intravascularis fibrinogén felhasználás (pl.: disszeminált intravaszkuláris koagulopáthia, hiperfibrinolízis). Vérzés során a fibrinogén gyors ütemben kiürülhet a szervezetből, ami szintén alacsony fibrinogén szinthez vezethet.

Szerzett hipofibrinogenaemia fennállása esetén fibrinogén pótlás szükséges, amíg a plazma fibrinogén szint a 150 mg/dl értéket el nem éri. Fibrinogén pótlása megoldható fibrinogén koncentrátum, a krioprecipitátum vagy friss fagyasztott plazma adásával. Friss fagyasztott plazma alkalmazása kizárólag abban az esetben javasolt, ha a fibrinogén koncentrátumok és a krioprecipitátumok nem elérhetők.

Komplex véralvadási zavarokban egyéb véralvadási faktor hiány is jelentkezhethet.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Hazánkban három fibrinogén koncentrátum (Haemocomplettan, Fibclot, Fibryga) elérhető. Ezen készítmények társadalombiztosítási támogatással nem rendelhetők.

A kérelmezett indikációban alkalmazott friss fagyasztott plazma, krioprecipitátum készítmények a HBCS keretein belül finanszírozottak.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a költségminimalizációs elemzésében a friss fagyasztott plazmát jelölte meg komparátornak.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

A TÉF megjegyzi, hogy a szakmai irányelvek alapján a krioprecipitátum is megfelelő komparátornak tekinthető, ugyanakkor a beadvány szerint a hazai a klinikai gyakorlatban nem alkalmazzák. Az NNGYK/GYSZ/38834/2025. hivatkozási számú NEAK adatszolgáltatás szerint a krioprecipitátumok a friss fagyasztott plazmához képest nagyságrendileg kis betegszámnál kerültek alkalmazásra.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a komplex koagulopáthia kezelésekor más alvadási faktor pótlására is szükség lehet. Ilyen esetekben protrombin komplex készítményeket, XIII. faktort, esetleg VII. faktort alkalmaznak.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1.Relatív hatásosság

A Kérelmező a fibrinogén relatív hatásosságának igazolására két klinikai vizsgálatot (Massoumi és mtsai, Morrison és mtsai) mutatott be a kardiovaszkuláris műtétek során fellépő vérzések kezelésére vonatkozó indikációban.

A **Massoumi és mtsai** által publikált klinikai vizsgálat 2 évnél fiatalabb szívfejlődési rendellenességben szenvedő gyermeknél végrehajtott szívműtét során fellépő vérzés kezelésekor a fibrinogén relatív hatékonyságát vizsgálta friss fagyasztott plazmával (FFP-vel) szemben. A kis beteglétszámú, alacsony evidenciaszintű, egycentrumos prospektív vizsgálatban a fibrinogén karon szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a mellkasi drainen ürülő vérmennyiség (a műtétet követő első 3/6/12/24 órában) mint az FFP karon. Az allogén transzfúziós igényre vonatkozó végpontokban a klinikai vizsgálat a fibrinogén karon alacsonyabb transzfúziós igényt számszerűsített, de az eltérés nem volt szignifikáns. A posztoperatív kimenetekre vonatkozó végpontokban az eredmények mindkét vizsgálati karon hasonlóak voltak.

A **Morrison és mtsai** által publikált klinikai vizsgálat felnőtteknél elemezte a 4-es kiterjedésű thoraco-abdominális aorta aneurizma műtét során fellépő vérzés során a fibrinogén hatásosságát az FFP-vel szemben. Az alacsony betegszámú, alacsony evidencia szintű vizsgálat szerint az összes allogén vérkészítmény beadásának mediánja (IQR) műtét alatt, valamint a műtétet követő első 24 órában szignifikánsan alacsonyabb volt a fibrinogén karon.

A posztoperatív szövődmények, az intenzív osztályos-, valamint a kórházi bent tartózkodás időtartama végpontokon az eredmények mindkét vizsgálati csoportban hasonlóak voltak.

Az **Innerhofer és mtsai** által publikált vizsgálat a traumás események során fellépő vérzések kezelése indikációban vizsgálta az alvadási faktorkészítmények (fibrinogén, protrombin komplex, XIII. faktor) relatív hatásosságát FFP-vel szemben. Ebben a vizsgálatban a fibrinogénen túl más alvadási faktorokat is alkalmazhattak a koagulopáthia kezelésére. A klinikai vizsgálat elsődleges végpontja a többszervi elégtelenség volt. Az alvadási faktor karon 25 főnél (50%), az FFP karon 29 főnél (66%) alakult ki többszervi elégtelenség. Az eltérés nem volt szignifikáns. ($p=0,15$) Ha a terápia nem bizonyult hatékonynak, a résztvevők mentőterápiában részesültek. A vizsgálatot idő előtt leállították, mivel az FFP csoportban (23 fő-52%) szignifikánsan nagyobb arányban volt szükség mentőterápiára, mint a véralvadási faktor koncentrátumokat (CFC kar) kapó betegek csoportjában. (2 fő-4%) Az FFP karon (13 fő-30%) szignifikánsan magasabb volt a masszív transzfúziós igény, mint a CFC karon. (6 fő-12%)

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a kardiovaszkuláris műtétek indikációban a Rahe-Meyer és mtsai által 2013-ban publikált randomizált, placebokontrollos 2-es fázisú klinikai vizsgálat, a trauma indikációban az Innerhofer és mtsai által publikált egy központú, nyílt elrendezésű randomizált fázis III -as RETIC vizsgálatok kerültek felhasználásra.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében haemorrhagiás diathesis vagy akut vérzéses állapotok kezelésében alkalmazandó fibrinogén koncentrátum (FC) költség-hatékonyságát vizsgálta a friss fagyasztott plazmával (FFP) szemben egy költség-minimalizációs elemzés keretében. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésben a kardiológiai műtétek, valamint traumás események közben fellépő vérzéscsillapítás során felmerülő költségeket hasonlította össze a terápia tekintetében, mivel ezekben az indikációkban érhetők el szakirodalmi adatok mind a ráfordítások, mind a hatásosság tekintetében.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező az elemzés típusának megfelelően azonos terápiás hatást feltételezett a komparátor terápiával. A Kérelmező által választott komparátor terápia a már támogatásban részesülő friss fagyasztott plazma.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során figyelembe vette a direkt gyógyszerköltségeket, valamint a hospitalizáció és a nem kívánatos események költségeit. A gyógyszerköltségeket a PUPHA adatbázisból származnak, a kórházi kezelések költségét HBCS kódnak megfelelő súlyszámmal kalkulálta a modell. A járóbeteg ellátás során felmerülő költségeket az OENO kód német pont forinttal súlyozott összege alapján számolja a modell aktivitásalapú elszámolással, továbbá a bértámogatást is figyelembe veszi.

A kardiológiai indikációban a költségek összehasonlítása alapesetben Rahe-Meyer et al. (2013) tanulmányán alapul. Míg a traumás események során fellépő vérzés kezelése esetén a költségeket Innerhofer et al. (2017) alapján határozta meg.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az elérhető evidenciák alapján az FC terápia nyújtotta klinikai többletelőny a FFP komparátorhoz viszonyítva nem megállapítható, így a Kérelmező azonos terápiás hatást feltételezett a komparátor terápiával.

A kardiológiai műtétek során fellépő vérzéses események tekintetében költségek összevetése alapján megállapítható, hogy a kérelmezett készítmény bruttó nagykereskedelmi áron kalkulált költsége magasabb, mint a komparátor készítmény bruttó nagykereskedelmi áron kalkulált költsége. A terápiára vonatkozó költség különbözete egy beteg esetén XXX Ft. A költség-minimalizáció teljesüléséhez a kérelmezett Haemocomplettan P 20 mg/ml por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz termelői árának 5%-os csökkentése szükséges. Ugyanakkor a felsorolt limitációkat figyelembe véve az elemzés jelentős korlátokba ütközik.

A traumás események során fellépő vérzés esetén a kérelmezett készítmény bruttó nagykereskedelmi áron kalkulált költsége alacsonyabb, mint a komparátor készítmény bruttó nagykereskedelmi áron kalkulált költsége. A terápiára vonatkozó költség különbözete egy beteg esetén XXX Ft.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a kezelés várható forgalmát IQVIA adatok alapján becsülte. A Kérelmező becslése alapján a piaci felfutást is figyelembe véve a döntést követő évekre rendre 10 147, 11 162, 11 943, illetve 12 540 gramm forgalom várható.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A kérelmezett Haemocomplettan P 20 mg/ml por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A kérelmezett készítmény 1 mg-ra jutó költsége hozzávetőlegesen XXX Ft.

A Kérelmező által tételesen bemutatott összegzés alapján az aktivitásalapú elszámolást figyelembe véve egy egység FFP költsége XXX Ft, egy egység trombocita koncentrátum ára XXX Ft, míg egy egység vörösvérsejt koncentrátum XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A kérelmezett készítmény éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX – XXX millió Ft között alakul a befogadást követő 3 évben.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Bizonyos indikációkban (májbetegségek, DIC, hiperfibrinolízis) a fibrinogén koncentrátum hatásosságáról, relatív hatásosságáról nem áll rendelkezésre evidencia.

A kérelmező által bemutatott a relatív hatásosságra vonatkozó evidenciák kis betegszámú, alacsony evidencia szintű vizsgálatokban (Massoumi és mtsai, Morrison és mtsai) kerültek bemutatásra a komplex kardiovaszkuláris műtét során fellépő erős vérzés indikációban. A Massoumi et al által publikált vizsgálat a klinikai vizsgálatok adatbázisában nem érhető el, a végpont definíciók nem egyértelműen meghatározottak, a fibrinogén szint meghatározására szolgáló vizsgálmódszer nem került meghatározásra.

A fibrinogén hatásosságát igazoló klinikai vizsgálatokban a műtét alatt/traumás vérzés kezelésekor a fibrinogén szint meghatározása a betegágy mellett végezhető viszkoelasztikus módszer (FIBTEM-teszt) alapján történt, azonban hazánkban a Nemzeti Véradó és Vérmentő Program helyzetét bemutató 2020-as közlemény alapján ezen a diagnosztikai módszer 2019-ben nem minden magyar kórházakban volt elérhető.

A komplex kardiovaszkuláris műtétek során fellépő súlyos vérzések kezelésére vonatkozó indikációban azonosított klinikai vizsgálatokban nem minden esetben igazolódott a fibrinogén előnye. Ezek alapján ebben az indikációban a klinikai többletelőny nem megállapítható.

Az Innerhofer és mtsai által publikált vizsgálat a traumás vérzés indikációban vizsgálta az alvadási faktorkészítmények (fibrinogén, protrombin komplex, XIII. faktor) relatív hatásosságát FFP-vel szemben. Ebben a vizsgálatban a fibrinogénen túl más alvadási faktorokat is alkalmazhattak a koagulopáthia kezelésére, így az eredmények nem kizárólagosan a fibrinogén relatív hatásosságáról adnak információt. Ebben az indikációban az alvadási faktor készítmény karon (fibrinogén és/vagy protrombin komplex és/vagy XIII. faktor) a beavatkozást követő első 24 órában mért transzfúziós igény végpontban klinikai többletelőny igazolódott FFP-vel szemben.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés legfőbb limitációja a forrásul szolgáló 2-es fázisú klinikai vizsgálat alacsony evidenciaszintjéből adódik, melynek hatása a költség-minimalizációs elemzés eredményére nem számszerűsíthető, érzékenységvizsgálat keretében nem mérhető.

További limitációként azonosítható, hogy a kardiológiai indikációban az elemzés egy placebokontrollos vizsgálat eredményeire épül. A vizsgálatban mind az FC terápia, mind pedig a placebo követően a betegek FFP-alapú kezelésben részesültek. A Kérlemző szcenárióelemzés keretén belül vizsgálta a modellben rendelkezésre álló, alacsonyabb evidenciaszinttel rendelkező, de közvetlen összehasonlítható vizsgálatokkal elérhető eredményeket.

A jelenlegi egészség-gazdaságtani irányelv a bértámogatás bevonását csak, mint szcenárió elemzés javasolja. Bevonása az alapeseti elemzésbe kerülendő.

Az aktivitásalapú elszámolást szintén szcenárió elemzés keretében javasoljuk felhasználni.

8. Nemzetközi kitekintés

A TÉF nem azonosított releváns értékelést a külföldi technológiaértékelő irodák honlapján.

9. Konklúzió

A kardiovaszkuláris műtétek során fellépő vérzések indikációban a klinikai többletelőny nem megállapítható, tekintettel arra, hogy ebben az indikációban az azonosított klinikai vizsgálatok eredményei heterogének.

A trauma indikációban azonosított klinikai vizsgálatban (Innerhofer és mtsai) a fibrinogén nem önálló terápiaként került alkalmazásra. A klinikai vizsgálatban az alvadási faktor készítmény karon (fibrinogén és/vagy protrombin komplex és/vagy XIII. faktor) a beavatkozást követően az első 24 órában mért transzfúziós igény végpontban klinikai többletelőny igazolódott FFP-vel szemben.

A kardiológiai műtétek során fellépő vérzéses események tekintetében megállapítható, hogy a kérelmezett terápia bruttó nagykereskedelmi áron kalkulált terápiás költsége magasabb, mint a komparátor készítmény bruttó nagykereskedelmi áron kalkulált terápiás költsége. A költség-

minimalizáció teljesüléséhez a kérelmezett készítmény termelői árának 5%-os csökkentése szükséges a Kérelmező által benyújtott elemzés szerint. Ugyanakkor a felsorolt limitációkat figyelembe véve az elemzés jelentős korlátokba ütközik.

A traumás események során fellépő vérzések esetében a költségek összevetése alapján megállapítható, hogy a kérelmezett készítmény bruttó nagykereskedelmi áron kalkulált terápiás költsége alacsonyabb, mint a komparátor készítmény bruttó nagykereskedelmi áron kalkulált terápiás költsége, ebből kifolyólag a kérelmezett készítmény költséghatékony terápiának tekinthető a komparátor terápiával szemben.

A költségvetési hatás esetében potenciális megtakarításra vonatkozó kalkuláció nem érkezett a Technológia-értékelő Főosztályra. A tényleges költségvetési hatást nagyban befolyásolja a releváns betegkör kiválasztása.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott a 7.1 pontban valamint a 7.2 pontban részletezett limitációk miatt.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).