

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető Clexane 6000 NE (60mg) /0,6 ml oldatos injekcióelőretöltött fecskendőben 10x készítmény **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga a *BO1AB05* ATC kódú enoxaparin sodium, mely **jelenleg támogatott**.

A Clexane 6000 NE (60mg) /0,6 ml oldatos injekcióelőretöltött fecskendőben 10x készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül:**

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 tüdőembólia 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 lenalinomid kezelés, a daganat, annak áttétje vagy nyirok pangás által okozott



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Levélcíím: 1372 Postafiók 450.

Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu

Web: www.ogyei.gov.hu

érkomszpresszió) 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 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 vasförgalmi adatok mellett kifejezett hajhullás, INR érték alapján nem túlادagolásból adódó vérzés vagy splanchnicus vagy vena hepatica thrombosis jelentkezik.

A Clexane 6000 NE (60mg) /0,6 ml oldatos injekcióelőretöltött fecskendőben 10x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápias javallat a következő:

„A Clexane 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 belgyógyászati betegeknel, 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.
- 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.”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Clexane 6000 NE (60mg) /0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben 10x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	SANOFI-AVENTIS Zrt. 1138 Budapest, Váci út 133.
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-4097/04
Forgalomba hozatal dátuma:	1994. április 13.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	Nincs
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2022. augusztus 25-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban Téf), 2022. október 14-i véleményezési határidővel. A kérelem megfelel a formai és tartalmi követelményeknek.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható 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 antagonistá (VKA)k: warfarin, (acenokumarol?)
- Nem frakcionált heparin (UFH)
- Kis molekulású heparin (LMWH)

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve - A thromboemboliák kockázatának csökkentéséről és kezeléséről¹

A 2013. december 31-ig érvényben lévő irányelv a vénás thromboembolia és a pulmonális embólia kezelésére elsőként lehetőség szerint LMWH-t javasol az akut ellátási szakaszban. Másodlagos profilaxisban elsősorban K-vitamin antagonistákat (acenokumarin, warfarin) javasolnak, azonban kontraindikáció esetén alternatív kezelés jön szóba: LMWH, phenindion esetleg rivaroxaban vagy dabigatran etexilat alkalmazása.

American College of Chest Physicians²

Perioperatív antithrombotikus terápia esetén általánosságban elfogadott definíció hiányában az irányelv fejlesztői az átvezető terápiát úgy definiálták, mint egy gyorsan ható antikoaguláns alkalmazását, mely subcutan LMWH vagy intravénás UFH lehet.

CHEST irányelv és szakértői panel beszámoló³

Az antikoaguláns terápia mellett visszatérő mélyvénás trombózis (MVT) fennállása esetén, azon betegek számára, akik VKA terápia, illetve dabigatran, rivaroxaban, apixaban vagy edoxaban alkalmazása mellett visszatérő MVT-t tapasztalnak, ajánlott az LMWH kezelésre történő váltás, legalább átmenetileg. (2C szintű ajánlás) Megjegyzik, hogy az LMWH-ra történő időszakos áttérés időtartama legalább 1 hónap.

Azon betegek számára, akiknél hosszútávú LMWH kezelés mellett jelentkezik visszatérő MVT, javasolt az LMWH dózisének megközelítőleg negyedével vagy harmadával történő emelése. (2C szintű ajánlás)

A CHEST irányelv az LMWH-kat emeli ki preferált antikoaguláns terápiaként a daganatos megbetegedések, a májat érintő megbetegedések és a terhesség előfordulása esetén.

European Society of Cardiology több munkacsoportjától származó közös konszenzus alapján jóváhagyott dokumentum⁴

Az irányelv az alábbi speciális esetekben javasolja az LMWH-k antikoagulánsként való alkalmazását:

- cerebrális vénás thrombosis akut kezelése

- splanchnicus vénás thrombosis akut kezelése
- daganatos betegek kezdő és hosszútávú kezelése
- várandós betegek kezdő és hosszútávú kezelése

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban az LMWH-k közül jelenleg az enoxaparin-nátrium és a nadroparin-kalcium terápiaik támogatottak.⁵

A Clexane gyógyszerkészítmény támogatásból való kivonása esetén a Fraxodi és Fraxiparine LMWH tartalmú gyógyszerkészítmények maradnának terápiás alternatívaként. Emellett nem teljeskörű terápiás lehetőségként érdemes kiemelni a K-vitamin antagonistákat és az orális antikoagulánsokat.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

A kérelem tárgya a Clexane készítmény áremelése, mely az orvosi gyakorlatban hosszú ideje alkalmazott, antitrombotikus hatású enoxaparin-nátrium hatóanyagot tartalmazza. A pivotális klinikai vizsgálat nem azonosítható, azonban a készítmény engedélyezett indikációs körében nagyszámú klinikai vizsgálatból és meta-analízisből származó eredmény áll rendelkezésre.

Az LMWH hatóanyagok mind a vénás, mind pedig az artériás indikációkban szerepelnek a nemzetközi szakmai irányelvek ajánlásaiban. Az ajánlások erőssége indikációnként eltérő.

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatokban többletelőny nem igazolódott az egyes LMWH hatóanyagok/készítmények egymáshoz viszonyított relatív hatásosságát illetően.

Az enoxaparin, nadroparin és dalteparin hatásosságát, biztonságosságát, költséghatékonyságát és PAI-1 szintre gyakorolt hatását értékelő randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat (ESCAPE-END)⁶

Instabil anginában szenvedő betegek körében az LMWH-k hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó komparatív adatok nem állnak rendelkezésre. A tanulmány abból a célból született, hogy összehasonlítsa három LMWH (enoxaparin, nadroparin, dalteparin) hatásosságát, biztonságosságát, költséghatékonyságát és plazminogén aktivátor inhibitor-1-re gyakorolt hatását.

A tanulmány egy prospektív, randomizált, komparatív, nyílt elrendezésű, de a végpontokra nézve vakosított vizsgálat volt, 30 napos követési idővel. Az elsődleges hatásossági végpont kardiovaszkuláris halálozásból, myocardialis infarktusból, rekurrens anginából és beavatkozás szükségességéből álló kompozit végpont volt. A költséghatékonyság az inkrementális költséghatékonysági rátából lett kalkulálva. A plazma PAI-1 szintjét ELISA segítségével becsülték.

Az ITT analízis elvégzéséhez 150 beteg adatai álltak rendelkezésre. Nem volt szignifikáns különbség látható 30 napnál sem az elsődleges végpont, sem pedig az egyéni komponensek tekintetében. A másodlagos végpont csendes ischemia-ra nézve sem volt szignifikáns különbség tapasztalható. A nemkívánatos események hasonlóan alakultak a 3 csoportban. A PAI-1 szintek nem voltak szignifikánsan különbözőek. A kezelés költségei a 3 csoportban hasonlóan alakultak.

A tanulmányban vizsgált 3 LMWH hasonló volt a hatásosság, biztonságosság, PAI-1 szintek és költséghatékonyság tekintetében.

Okmen és munkatársai⁷ a trombocita GP IIb / IIIa inhibitorral kiegészített enoxaparin és a nadroparin terápiának, a major kardiovaszkuláris eseményekre (MACE) gyakorolt hatásainak összehasonlítását végezték el magas kockázatú instabil anginában szenvedő betegek körében. A vizsgálatok nyílt, illetve megfigyeléses tanulmányként tervezték. Hatvannyolc, magas kockázatú, instabil anginában szenvedő beteget véletlenszerűen osztottak be enoxaparin és tirofiban (36 beteg), vagy nadroparin és tirofiban (32 beteg) kezelésre. Kórházi MACE-t, beleértve akut miokardiális infarktust (AMI), visszatérő refrakter anginát, halált, stroke-ot és sürgős revaszkularizációt hasonlították össze a vizsgálati csoportok között. MACE előfordulása az enoxaparin és a nadroparin csoportok között nem különbözött szignifikánsan, beleértve az AMI-t (5,5%, 6%), a visszatérő refrakter anginát (19%, 12%), a halált (0%, 3%) a sürgős revaszkularizációt (14%, 12%), illetve az összes MACE (19%, 15%), valamint stroke-ot egyik csoportban sem figyeltek meg.

A vizsgálat eredményei alapján megállapítható, hogy az enoxaparin és a nadroparin GP IIb / IIIa inhibitor terápiával kiegészítve hasonló hatással rendelkezik a súlyos kardiovaszkuláris események (MACE) kialakulására magas kockázatú, instabil anginában szenvedő betegek körében.

Vlasin és munkatársai 2010-ben⁸ nyulakban mérték az UFH, az enoxaparin és a nadroparin hatékonyságát. A vizsgálat során 36 darab állatot 6 különböző csoportba osztottak, ahol az egyik csoport a placebóként sóoldatot kapott, a második csoport standard heparint, valamint két csoport különböző dózisban kapott nadroparint, és a másik két csoport különböző dózisban kapott enoxaparint. Az állatokban mesterségesen okoztak thrombosit a disztális aorta érfalán okozott sérüléssel. A vizsgálat elsődleges végpontjai a kumulatív áramlás, az elzáródásig tartó idő, illetve a reziduális vérrög tömege voltak. Az összes intervenciók kar szuperiornak bizonyult a placebóhoz képest, valamint a standard heparin inferiornak bizonyult az LMWH készítményekhez képest. A nyulakkal történő állatkísérletek során arra a következtetésre jutottak, hogy az enoxaparin és a nadroparin között nincs különbség az elsődleges végpontok tekintetében.

Az állatkísérletek eredményei szerint a két hatóanyag klinikai használata során a különbségtétel szakmai alapon nem indokolható.

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A benyújtott áremelésre irányuló támogatási kérelem részeként különálló egészség-gazdaságtani elemzés készült, melyben a Kérelmező az enoxaparin 4000 NE (40 mg) és 6000 NE (60 mg) hatáserősségű készítményeinek áremelését alapesetben költség-minimalizációs elemzés keretében vizsgálta meg, a nadroparin hatóanyagú készítményekkel összevetésben. A finanszírozói nézőpontból készült elemzés az alkalmazási előírásban szereplő terápiás javallat mentén képzett alcsoportokban várható kúraköltségeket veti össze. A Kérelmező elkészített egy költség-következmény elemzést is, melyben az enoxaparin-kezelés hatását és költségeit vetette össze a placebo-kezelésével a mélyvénás trombózisok előfordulása mentén.

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 költséghatékonysága az egészségbiztosító számára feltételszerűen romlik.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Clexane készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek jogosultja legutóbb 2019. decemberében nyújtott be áremelésre irányuló támogatási kérelmet, mellyel kapcsolatban 2020. augusztus 1-i finanszírozási kezdőnapkal befogadó döntés született. A Clexane készítmények termelői árai a 2020. júniusi (azaz a döntést megelőző) és 2022. szeptemberi (azaz az elérhető legfrissebb) áradatokat összevetve 30%-os emelkedést mutattak.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az áremelés hatásának bemutatásához a költség-minimalizációs elemzés eredményeit használja fel a szakvéleményében.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

Az elemzés bemenetei adatait a Kérelmező publikus adatforrásokból (így finanszírozói nyilvántartásokból és az egyes készítmények alkalmazási előírásából) származtatta. A költségvetési hatás számításához a Kérelmező az előbbi adatokat forgalmi adatokkal bővítette, melynek forrása szintén egy publikus, finanszírozói nyilvántartás. A kérelem áremelésre irányul, így ezzel összhangban az egészségi állapot változására vonatkozó információt a költség-minimalizációs elemzés nem tartalmaz; a költség-következmény elemzésben a mélyvénás trombózis előfordulására vonatkozó információk szekunder forrásokból (szakirodalmi közleményekből) származnak.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Clexane, Fraxiparine, Fraxodi és Fragmin készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek jogosultjai és a finanszírozó között határértékhez kötött (Clexane és Fragmin) vagy dobozonkénti (Fraxiparine és Fraxodi) támogatásvolumen-megállapodások voltak érvényben a 2021-es naptári évben, mely eredményeképp a publikus listaár és a finanszírozó által figyelembe vett nettó ár eltérhetett. A készítményeken elért árkedvezmény pontos mértékét a finanszírozó ismeri.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Clexane 4000 NE (40 mg) / 0,4ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben termék jelenlegi termelői ára XXX Ft, melynek XXX Ft-ra, azaz XXX Ft-tal (XXX %) történő emelésére, illetve a Clexane 6000 NE (60 mg) / 0,6ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben termék jelenlegi termelői ára XXX Ft, melynek XXX Ft-ra, azaz XXX Ft-tal (XXX %) történő emelésére irányul a kérelem (1. táblázat). A Kérelmező az áremelés indokaiként az alapanyag-, logisztikai költségek emelkedését, és az árfolyamkockázatot jelölte meg.

1. táblázat: A Clexane készítmények jelenlegi és kérelmezett termelői árai

	Termelői ár (jelenlegi)	Termelői ár (kérelmezett)	Áremelés mértéke a jelenlegi termelői árhoz képest (Ft, %)
Clexane 4000 NE (40 mg) / 0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft (XXX%)
Clexane 6000 NE (60 mg) / 0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft (XXX%)

Forrás: Clexane társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

A Kérelmező az elemzésében bemutatta a publikus listaáron számított kúraköltségeket a nadroparin tartalmú Farxiparine készítményekkel szemben, mely alapján áremelés esetén is megtakarítást vagy neutralitáshoz közeli, kismértékű többletköltséget vár a Clexane készítmények esetén.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Clexane készítményeknek egyéb hatáserősségei is elérhetők (2000 NE, 8000 NE, 10 000 NE), ugyanakkor a jelen kérelem ezeket nem érinti. A költséghatékonysági elemzésben ezeket a hatáserősségeket a Kérelmező figyelembe vette, de értelemszerűen a jelenlegi, publikus listaáron számolt velük.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az áremelés indokaként bemutatott árfolyamváltozás az EUR-HUF és USD-HUF paritáson keresztül számszerűsíthető az MNB vonatkozó adatai felhasználásával⁹. A 2020. augusztusi, illetve 2022. augusztus havi átlagos árfolyamokat összevetve elmondható, hogy a hazai fizetőeszköz az előbbi összetetésben 10,2%-kal, utóbbiban 23,3%-kal veszített értékéből.

4.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeire nézve a legjelentősebb bizonytalansági tényező, hogy a Clexane, Fraxiparine, Fragmin 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.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy tekintettel a kérelem céljára és az egyes LMWH készítmények jelenlegi piaci részesedére, a Clexane saját maga, a jelenlegi árszinten is megfelelő komparátor lett volna. A limitáció az elemzés eredményeit érdemben nem befolyásolja, ugyanakkor a validitását csökkenti.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a 2021-es dobozforgalmi adatokat felhasználva készítette el a forgalmi becsléseit, melyet a következő 4 évre változatlanoknak tekint. A Clexane 4000 NE (40 mg) / 0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény forgalma normatív, emelt és kiemelt jogcímen 592 211 doboz volt, míg a Clexane 6000 NE (60 mg) / 0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítményből 264 259 doboz fogyott. A jogcímek közötti megoszlásban mindkét készítmény esetén meghatározó volt az emelt jogcím részaránya. A kérelemmel nem érintett hatáserősségű (2000 NE, 8000 NE, 10 000 NE) készítmények esetén a forgalom 16 264, 62 084, 14 841 doboz volt.

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a Kérelmező által elkészített egészség-gazdaságtani elemzés 22. oldalán található 11. táblázat technikai hibát tartalmaz, az egyes hatáserősségek mellett várt, emelt jogcímen szereplő dobozforgalom megegyezik az összes jogcím dobozforgalmával. Az elkészített költségvetési hatáselemzésben a dobozforgalom helyesen, a különféle jogcímeket összegezve szerepel.

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a legutóbbi áremelés óta eltelt időszakban a Clexane és Clexane Forte márkanévű készítmények forgalma emelkedett. A jelenség valószínűleg nem független a SARS-CoV-2 járványtól (felmerült, hogy az alacsony molekulású heparinok alkalmazhatók lehetnek a COVID-19 megbetegedések kezelésében), ugyanakkor az emelkedő forgalom a gyártás méretgazdaságosságát is javíthatta.

2. táblázat: A Clexane és Clexane Forte márkanévű készítmények forgalmi adatai

Készítmények	2020.	2021.	2022. január-július
Clexane (minden hatáserősség és jogcím)	1 223 189	1 449 583	717 704
Clexane, Clexane Forte (minden hatáserősség és jogcím)	1 252 534	1 476 840	729 154

Forrás: Téf saját szerkesztés

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet kontingensengedélyekkel kapcsolatos kimutatásában¹⁰ nem szerepelnek enoxaparin, nadroparin vagy dalteparin hatóanyagú készítményekre kiadott engedélyek, amiből arra lehet következtetni, hogy jelentősebb ellátási probléma nem alakult ki a hatóanyagpiacon az utóbbi két naptári évben.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező a költségvetési hatás vizsgálata során a Clexane készítmények jelenlegi, illetve kérelmezett egységárait vette alapul, összhangban a dobozforgalmi szempontú piacméret-becsléssel. A társadalombiztosítási támogatással elérhető alacsony molekulású heparinkészítmények árinformációit (illetve az egy injekcióra jutó költséget és a napi terápiás költséget) a 3. táblázat összegzi. A készítmények adagolása némileg különböző, ugyanakkor listaáron számított napi terápiás költségek alacsonyabban alakulnak a Clexane készítmények esetén, mint a Fraxiparine készítmény hasonló hatáserőssége esetén.

3. táblázat: LMWH készítmények árinformációi

	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Egy injekció költsége (Ft)	NTK (Ft)
CLEXANE 4000 NE (40 mg) / 0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, jelenlegi ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
CLEXANE 6000 NE (60 mg) / 0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, jelenlegi ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
FRAXIPARINE 3800 NE/0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
FRAXIPARINE 5700 NE/0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
FRAXIPARINE 7600 NE/0,8 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
CLEXANE 4000 NE (40 mg) / 0,4 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, kérelmezett ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
CLEXANE 6000 NE (60 mg) / 0,6 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben, kérelmezett ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: Clexane társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TEF saját szerkesztés

A Technológia-Értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a készítmények normatív (25%), illetve emelt, 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, indikációhoz kötött támogatás esetén XXX Ft -ról XXX Ft -ra emelkedik a Clexane 4000 NE (40 mg) / 0,4ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény esetén. A Clexane 6000 NE (60 mg) / 0,6ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény esetén a térítési díjak rendre XXX Ft -ról XXX Ft -ra, illetve XXX Ft -ról XXX Ft -ra emelkednének. 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 4000 NE és 6000 NE hatáserősségek esetén összesen, listaáron, változatlan forgalom mellett évente XXX Ft lenne az áremelés költségvetési hatása (a támogatási összegek figyelembe vételével). A nettó költségvetési hatás döntő mértékben a 4000 NE hatáserősség áremelésének eredője, illetve főként az emelt jogcímen koncentrálódik (4. táblázat).

4. táblázat: Kérelmező által becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás

	Y1-Y4, évente
Támogatási összeg (jelenlegi ár) 4000 NE (kiemelt / emelt / normatív) 6000 NE (kiemelt / emelt / normatív)	XXX
Támogatási összeg (kérelmezett ár) 4000 NE (kiemelt / emelt / normatív /összesen) 6000 NE (kiemelt / emelt / normatív /összesen)	XXX
Dobozforgalom 4000 NE (kiemelt / emelt / normatív /összesen) 6000 NE (kiemelt / emelt / normatív /összesen)	XXX
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (támogató döntést követően, évente)	XXX
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (elutasító döntést követően, évente)	XXX
Becsült nettó támogatás-kiáramlás (kiemelt / emelt / normatív) (4000 NE / 6000 NE)	XXX

Forrás: Clexane társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az áremelésre irányuló kérelem tükrében felmerül a Clexane készítmény, jelen kérelem keretében nem érintett többi hatáserősségének áremelése is, melyre vonatkozóan az elemzés (értelemszerűen) nem informatív, ennek költségvetési hatását nem tárgyalja a kérelem.

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. Orvosszakmai limitációk

A TéF az értékelés során orvosszakmai limitációt nem azonosított, azonban felhívja a figyelmet, hogy a kérelem jellegéből adódóan (áremelés) a klinikai többletelőny nem értelmezhető.

6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés korábban említett limitációinak figyelembe vétele mellett az LMWH gyógyszerek finanszírozási környezetét érinti, hogy a finanszírozó honlapján elérhető publikus forgalmi kimutatások alapján a Clexane 4000 NE (40 mg) / 0,4ml és Clexane 6000 NE (60 mg) / 0,6ml

készítmények a megfelelő fixcsoportokban 2022. október 1-et követően referenciakészítményekké váltak.

7. Nemzetközi kitekintés

A Technológia-értékelő Főosztály által követett nemzetközi HTA irodák weboldalain nem érhető el releváns értékelés.

8. Konklúzió

A készítmény alkalmazásával kapcsolatban jelentős klinikai tapasztalat áll rendelkezésre, továbbá az indikációs körben annak hatásossága és biztonságossága megfelelő tudományos bizonyítékokkal alátámasztott.

Tekintettel arra, hogy a kérelem egy már támogatott készítmény árának emelésre irányul, annak támogatásával többletegészségnyereség nem várható. A kérelem támogatásával járó áremelés egyértelműen többlet-támogatáskiáramlást jelent, illetve a térítési díjak emelkedésének eredményeképp a betegeket közvetlenül is érinteni fogja. Az áremelés bemutatott indokait, illetve mértékét figyelembe véve felmerül, hogy az utóbbi alapesetben túlzó lehet. A legutóbbi, 2020-ban végrehajtott áremelés óta hiányjelenség nem volt megfigyelhető a készítménypiacon, a piacméret növekvő trendet mutatott.

Referenciák

¹ Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve - A thromboemboliák kockázatának csökkentéséről és kezeléséről. Készítette: a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium és a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság. Megjelent: 2010, EüK 4.Érvényesség: 2013.12.31.

² Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e326S-e350S. doi: 10.1378/chest.11-2298.

³ Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016 Feb;149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026. Epub 2016 Jan 7.

⁴ Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J. 2018 Dec 14;39(47):4208-4218. doi: 10.1093/eurheartj/ehx003.

⁵ Publikus gyógyszertervezés – lakossági tájékoztató 2022. szeptember 1. http://neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html

⁶ Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P, et al. A randomized controlled clinical trial to evaluate the efficacy, safety, cost-effectiveness and effect on PAI-1 levels of the three low-molecular-weight heparins--enoxaparin, nadroparin and dalteparin. The ESCAPE-END study. Pharmacology. 2006;78(3):136-43. Epub 2006 Oct 20.

⁷ Okmen, Ertan; Ozen, Ersin; Uyarel, Huseyin; Sanli, Arda; Tartan, Zeynep; Cam, Nese (2003). Effects of Enoxaparin and Nadroparin on Major Cardiac Events in High-risk Unstable Angina Treated With a Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor. Japanese Heart Journal, 44(6), 899–906. doi:10.1536/jhj.44.899

⁸ Michal Vlasin; Martin Dvorak; Martina Dvorakova; Petr Rauser; Leona Lexmaulova; Zdenek Gregor (2010). Direct comparison of enoxaparin and nadroparin in a rabbit model of arterial thrombosis prevention. , 126(1), 0–60. doi:10.1016/j.thromres.2010.03.001

⁹ Magyar Nemzeti Bank – Árfolyamok. Elérhető: <https://www.mnb.hu/arfolyam-lekerdezes> [utoljára elérve: 2022. szeptember 10.]

¹⁰ Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet. Egyéb nyilvántartások, listák. Kontingens engedélyt kapott készítmények listája. Elérhető: https://ogyei.gov.hu/egyeb_nyilvantartasok_listak [utoljára elérve: 2022. szeptember 10.]