
Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Huma-Pronol 40 mg tabletta 50x** készítmény **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga a **C07AA05** ATC kódú **propranolol-hidroklorid**, mely **jelenleg támogatott**.

A Huma-Pronol 40 mg tabletta 50x készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül**:

- *Normatív 25%*
- *Közgyógyellátás keretében kiváltható*

A Huma-Pronol 40 mg tabletta 50x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

- *Essentialis és renalis hypertonia.*
- *Angina pectoris.*
- *Akut myocardialis infarctus utáni hosszú távú profilaxis.*
- *Azon szívritmuszavarok, melyeknek béta-blokkolóval való kezelése indokolt.*
- *Migrén megelőzése.*
- *Essentialis tremor.*
- *Szorongás és szorongásos tachycardia.*
- *Portalis hypertensioban, illetve oesophagalis varixban szenvedő betegeknél a felső gastrointestinalis vérzések megelőzése.*
- *Thyreotoxicosis és thyreotoxikus krízis járulékos kezelése.*
- *Hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia.*
- *Phaeochromocytoma (alfa-adrenoreceptor blokkolóval kombinálva).*

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Huma-Pronol 40 mg tabletta 50x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	TEVA Gyógyszergyár Zrt. 4042 Debrecen, Pallagi út 13.
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-3813/01
Forgalomba hozatal dátuma:	Engedély első kiadásának dátuma: 1991. december 12. Engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. október 09.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	-
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	✱ (egy keresztes, erős hatású szer)
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2022.12.02-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2023.02.07-i véleményezési határidővel, mely az ügyintézés során 2021.01.27-re módosult. A kérelem megfelel a formai és tartalmi követelményeknek.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Hipertóniás betegek kezelésének céljából öt fő gyógyszercsoport javasolt: az ACE-gátlók, az ARB-k, a kalciumantagonisták, a diuretikus hatású szerek és a béta-blokkolók. Hatásos antihipertenzív kombinációs terápia a diureticum és béta-blokkoló, diureticum és ACE-gátló vagy ARB, kalciumantagonista (dihydropyridin) és béta-blokkoló, kalciumantagonista és ACE-gátló vagy ARB, alfa-1-adrenerg receptor blokkoló és béta-blokkoló. Amennyiben a hipertóniának sem szövődménye, sem társbetegsége nincs, és speciális állapot (gyermekkor, terhesség, időskor) sem áll fenn, akkor bármelyik felsorolt szer alkalmazható. Béta-blokkolók alkalmazása akkor javasolt, ha a hipertónián kívül egyéb indikációjuk is van (pl. szívelégtelenség, coronariabetegség, ritmuszavar, hyperthyreosis, aortaaneurysma, alfablokkolókkal együtt phaeochromocytomában), vagy a kombinált kezelés részeként adásuk szükséges.

ST elevációval nem járó acut coronaria szindrómában fennálló iszkémia jeleit mutató betegeknél, kontraindikáció hiányában ajánlott a béta-blokkoló kezelés korai elkezdése. Ajánlott a krónikus béta-blokkoló kezelés folytatása, hacsak nincs a beteg Killip III vagy súlyosabb osztályban. A szívelégtelenség miatti halál, ismételt infarktusz és kórházi felvétel kockázatának csökkentésére a stabilizált, $\leq 40\%$ LVEF-ű betegeknél ajánlott béta-blokkoló adása.

Krónikus *stabil anginában*, különösen effort anginában a béta-blokkolók első vonalbeli terápiát jelentenek.

STEMI nem akut kezelésekként béta-blokkolók, nitrátok, sztatinok és kalcium-csatorna blokkolók alkalmazása javasolt, amennyiben nem kontraindikált. Kontraindikáció hiányában minden akut miokardiális infarktuszban (AMI) szenvedő betegnek javasolt a béta-blokkoló terápia, a kardioszelektív szerek előnyben részesítendőek. *Instabil angina* és *NSTEMI* esetén a kezdeti terápiát követően a további gyógyszeres kezelés magában foglalja a béta-blokkolókat, a sztatinokat és esetleg a nitrátokat, az aldoszteron antagonistákat és az ACE gátlókat. Béta-blokkolók közül a kardioszelektív metoprolol, atenolol, carvediolol hatóanyagok részesítendőek előnyben.

A megállapított *kardiovaszkuláris* betegségben (CVD) szenvedő betegeknél szekunder *prevenció*s célból az életmódbeli módosításokon túl, adjunktív gyógyszeres terápiaként aspirin, antikoaguláns terápia, lipidcsökkentők, béta-blokkoló, ACE inhibitor, mineralokortikoid receptor antagonisták, colchicin, SGLT2 gátló, omega-3 zsírsav adása javasolható.

Supraventricularis tachycardiák közül fiziológiás sinus tachycardia esetén a béta-blokkolók emocionális stressz és szorongás esetén, továbbá szívelégtelenségben, myocardialis infarktuszban hatásosak, hyperthyreosisban kiegészítő szerként alkalmazhatók. Indokolatlan sinus tachycardiában béta-blokkoló az elsőként alkalmazandó szer, a nem dihidropiridin

kalciumcsatorna-blokkolók, verapamil, gallopamil, diltiazem szintén hatásosak lehetnek. Visszatérő, panaszokat okozó pitvari tachycardia esetében a katéterabláció az első választandó módszer, a béta-blokkoló és verapamil elsősorban kevés mellékhatásuk miatt jönnek szóba, amennyiben effektívek. Multifokális pitvari tachycardiában szintén a terápiás lehetőségek közé tartoznak a nem-dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolók és a béta-blokkolók. Pitvarfibrillációban szenvedő betegek többségénél a béta-blokkolókat és a nem dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolókat részesítik előnyben első vonalbeli szerekként. Fokális junctionalis tachycardia esetén kevés információ áll rendelkezésre a gyógyszeres terápiát illetően. Béta-blokkolók, I-III. szerek eredményesek lehetnek. Definitív megoldást a katéterabláció jelent a fókusz eliminációjával. Nem paroxysmalis junctionalis tachycardiában a kezelése többnyire a kiváltó ok megszüntetését jelenti, specifikus antiarrhythmias gyógyszerelés nem szükséges, legfeljebb béta-blokkoló terápia jöhet szóba a perzisztáló esetekben.

Az *obstruktív hipertrófiás cardiomyopathia* első vonalbeli gyógyszeres terápiája a béta-blokkoló kezelés. Disopyramid szintén hatásos a gradiens csökkentésére és a tünetek mérséklésére.

Portális hipertenzióban a kezelt betegek számára a tartós nem szelektív béta-blokkoló (carvedilol, nadolol, propranolol) szedése javasolt a varixvérzés megelőzése céljából. Alternatív megoldásként endoszkópos ligáció jöhet szóba.

Hyperthyreosisban javasolt a béta-blokkoló (propranolol, metoprolol, atenolol, sotalol, nadolol) terápia, amennyiben nem kontraindikált.

Phaeochromocytoma preoperatív terápiája részeként a kombinált alfa- és béta-adrenerg blokádot (propranolol, metoprolol), a kalciumcsatorna-blokkolókat és a metirozint (alpha-methyl-para-tyrosine) sikeresen alkalmazták.

Szorongásos zavarok esetén a szociális fóbia körülírt formájában, az ún. teljesítményszorongásban (lámpaláz) kedvező hatásúak lehetnek a béta-blokkolók. A szereplés előtt egy órával bevett 40-80 mg propranolol mérsékli a tachycardiát és a szorongás egyéb perifériás tüneteit. Generalizált szociális fóbiában a béta-blokkolók nem hatásosak.

Migrén megelőző kezeléseként béta-blokkolók (metoprolol, propranolol, timolol), antidepresszánsok, kalcium-csatorna antagonisták, antiepileptikumok, szerotonin receptor antagonisták, illetve egyéb hatóanyagok, például candesartan (ARB), riboflavin, magnézium, aspirin, clonidin, botulinum toxin adása jöhet szóba. Béta-blokkolók közül a legszélesebb körben alkalmazott megelőző gyógyszer a propranolol. A metoprolol, timolol, atenolol, nadolol és bisoprolol hatásossága a propranololéhoz hasonló.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Propranolol hatóanyagú készítmények közül jelenleg a Huma-Pronol 40 mg tabletta és a Propranolol Akadimpex 40 mg tabletta érhetők el támogatottan, melyek egymással helyettesíthetők. Rendelkezésre állnak további nem szelektív (sotalol) és szelektív béta blokkoló (metoprolol, bisoprolol, carvedilol, betaxolol, nebivolol) hatóanyagú készítmények, ugyanakkor a terápias javallatuk csak részben fed át a propranololéval.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

Evidenciák:

A kérelem tárgya egy több évtizede alkalmazott nem szelektív béta-blokkoló hatóanyagot tartalmazó készítmény, ebből kifolyólag nagyszámú klinikai vizsgálat és metaanalízis eredményei állnak rendelkezésre.

Hatásmechanizmus:

A Huma-Pronol 40 mg tabletta hatóanyaga a propranolol nem szelektív kompetitív béta-adrenoceptor antagonist, mindkét altípust (β_1 , β_2) egyaránt gátolja. Magas koncentrációban emellett membrán stabilizáló hatása is van. Mint más béta-adrenoceptor antagonistáknak, a propranololnak is vannak negatív inotrop hatásai. A propranolol csökkenti a vezetési sebességet a sinoatrialis és az atrioventricularis csomók között, és a béta adrenerg gátlás révén csökkenti a myocardialis automatíát. Általában hatékonyan csökkenti a myocardium oxigén-felhasználását és a coronariák vérátfolyását. Az erythrocytáknak a propranolol hozzájárul a 2,3-difoszfoglicerát intracelluláris eloszlásának újrendeződéséhez, ezáltal csökkenti a hemoglobin oxigén-affinitását, ami növeli a szöveti oxigén ellátást. Migrén-ellenes hatását a propranolol valószínűleg az agyi erek vasodilatációjának gátlásával, illetve a pia mater véredényeiben levő béta-adrenoceptorok gátlásával éri el. A Huma-Pronol 40 mg tablettában lévő propranolol racém keverék, egyaránt tartalmazza a béta-adrenoceptor gátlásért felelős S(-), illetve a kardiovaszkuláris hatásokért nem, de a tiroxin trijód-tironinná való átalakulásának gátlásért (s így bizonyos mellékhatásokért is) felelős R(+) izomert.

Adagolás és alkalmazás:

A gyógyszer adagolását minden esetben egyedileg kell meghatározni.

- Felnőttek
 - *Hypertonia*: Szokásos kezdő adagja: napi 2-szer 40 mg, ami a válaszreakciótól függően, fokozatosan, 1 hetes időközönként növelhető. Szokásos fenntartó adagja napi 160-240 mg, a maximális napi adag nem haladhatja meg a 640 mg-ot. Diuretikummal vagy egyéb antihypertensiv gyógyszerrel együtt adva további vérnyomáscsökkenés érhető el.
 - *Angina, szorongás, migrén és essentialis tremor*: A napi 2-3-szor 40 mg kezdő adag egy hetes intervallumokban növelhető a beteg reakciójától függően.

Szorongás, migrén és essentialis tremor kezelésekor a megfelelő válaszreakció általában 80-160 mg-os napi adagnál, angina esetén 120-240 mg-os napi adagnál jelentkezik. A maximális napi adag szorongás, essentialis tremor kezelésekor a napi 160 mg-ot, migrén kezelésekor a 240 mg-ot, angina kezelésekor a 480 mg-ot nem haladhatja meg.

- *Szívritmuszavarok, szorongásos tachycardia, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia és thyreotoxicosis:* Napi 3-4-szer 10-40 mg-os adaggal általában elérhető a kívánt hatás. Arrhythmia kezelésekor a maximális napi adag nem haladhatja meg a 240 mg-ot. Szorongásos tachycardia, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia, thyreotoxicosis esetén a napi összadag nem haladhatja meg a 160 mg-ot.
- *Myocardialis infarctus utáni kezelés:* A kezelést a myocardialis infarctust követő 5-21. nap között kell megkezdeni, a kezdő adag naponta 4-szer 40 mg, 2 vagy 3 napig. A jobb compliance céljából ezután a teljes napi adag 2 részre osztva is adható (napi 2-szer 80 mg).
- *Portalis hypertensio:* A dózist úgy szükséges beállítani, hogy a nyugalmi szívfrekvenciában 25%-os csökkenés elérése megtörténjen. A kezdő adag 40 mg naponta kétszer, amit fokozatosan 2x80 mg-ra lehet emelni, a szívfrekvencia változásától függően. A maximális dózis 2x160 mg naponta.
- *Phaeochromocytoma:* Csak alfa-adrenoreceptor blokkoló gyógyszerrel együtt alkalmazható! Műtét előtt: 3 napon át napi 60 mg javallt. Nem műthető malignus esetekben napi 30 mg.
- *Idős korban* a vérszint és életkor közötti összefüggésre vonatkozó bizonyítékok ellentmondásosak. Idős korban az optimális adagolás a klinikai válaszreakciónak megfelelően egyénileg állítandó be.
- *Gyermekek és serdülők:*
 - *Szívritmuszavarok, phaeochromocytoma, thyreotoxicosis:* Az adagolást egyedileg kell meghatározni. A szokásos adagok: 0,25-0,5 mg/ttkg, szükség szerint 3-4-szer naponta.
 - *Migrén:* 12 éves kor alatt 20 mg naponta két-három alkalommal. 12 éves kor fölött a felnőtt adagolást kell alkalmazni.
 - *Fallot-tetraológia:* e betegségben a propranolol alkalmazása csak a betegséggel kapcsolatos érrendszeri problémák enyhítésében, illetve az együtt járó angina és dysrhythmia kezelésében merül ki. Az adagolás egyéni beállítása rendkívül fontos, általában maximum 1 mg/ttkg adandó naponta 3-4 alkalommal.

Engedélyezés jogalapja: Generikus

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A beadott kérelem a vizsgált készítmény termelői árának emelésére irányul. Költségminimalizációs elemzés nem készült, a Kérelmező elemzése nem terjedt ki az egyenértékű komparátor készítménnyel történő összehasonlítására. Jelenleg a Huma-Pronol 40 mg tabletta és a Propranolol Akadimpex 40 mg tabletta érhetőek el támogatottan, melyek egymással helyettesíthetők. A Huma-Pronol 40 mg tabletta 50x készítmény **jelenleg normatív 25%-os finanszírozásban részesül.**

A Kérelmező az áremelést azzal indokolta a beadványban, hogy a jelenlegi áron a termék gyártása nem gazdaságos.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az áremelési kérelem megalapozottságát megkérdőjelezi, illetve annak elbírálását jelentős mértékben nehezíti, hogy a Kérelmező nem mutatta be a kért áremelés mértékét alátámasztó háttérszámításokat, mely kerülendő gyakorlat. Ezen információk hiányában sem az áremelés okának, sem pedig a mértékének megalapozottsága nem megítélhető. A kérelem alapján nem állnak rendelkezésre az áremelés támogathatóságát alátámasztó információk.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A Kérelmező a költségek meghatározásához a hazai, finanszírozói adatforrásokból származó, PUPHA törzsben publikált árakat vette alapul.

A terápiás költségek bruttó fogyasztói áron, az egy főre jutó napi terápiás költségekre vonatkoztatva kerültek bemutatásra. Lehetséges dózisemeléseket nem vettek figyelembe, a hazai terápiás gyakorlatnak megfelelően WHO DDD dózissal kalkuláltak.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Huma-Pronol 40 mg készítmény a 452/2017. Korm. Rendelet alapján érintett a félévente megképzésre kerülő fixesítési eljárásban. A hatóanyag fix csoporton belül jelenleg a preferált referencia ár sávon kívül helyezkedik el. A kérelmezett áremelés hatására a vizsgált készítmény támogatása változatlan maradna (XXX Ft/ doboz).

1. táblázat: Az egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

Készítmény	Termelői ár	Bruttó fogy. ár	NTK	Normatív támogatási összeg (Ft)
Huma-Pronol 40 mg 50x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Huma-Pronol 40 mg 50x (Áremelés után)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés PUPHA alapján

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az elemzés a jelenleg támogatott Huma-Pronol 40 mg tabletta 50x készítmény termelői árának XXX%-os (XXX Ft-al) áremelésére irányult.

A TéF összehasonlította a Huma-Pronol 40 mg tabletta áremelés utáni terápiás költségeit a Propranolol Akadimpex 40 mg tabletta költségeivel:

2. táblázat: A kiegészítő összehasonlítás eredménye

Készítmény	DOT	Termelői ár	Bruttó fogy ár	NTK	Eredmény
Huma-Pronol 40 mg 50x (Áremelés után)	12,5	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	
Propranolol Akadimpex 40 mg 50x	12,5	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés

Az elemzés alapján a Huma-Pronol 40 mg tabletta 50 x egy főre jutó, napi terápiás költsége a kérelmezett áremelés befogadása esetén XXX Ft-al magasabb lenne, mint a Propranolol Akadimpex 40 mg tabletta napi terápiás költsége.

Ha a betegek költségeit vizsgáljuk, az áremeléssel a betegterhek tovább növekednek. A térítési díj normatív támogatásnál XXX Ft-al növekedne, a jelenlegi XXX Ft-ról XXX Ft-ra.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A költségvetési hatás elemzés során a NEAK publikusan elérhető dobozforgalmi adatait vették figyelembe, a várható betegszámokat nem becsülték meg. A dobozforgalmi adatok alapján változó trend mutatkozik. A 2022-es év alapján 2023-ra azonos, 129 474 db dobozforgalmat feltételeztek.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező a költségvetési hatás elemzésben bemutatta a dobozforgalmakat bruttó fogyasztói áron és TB támogatott áron, valamint a térítési díjakon is. A költségek meghatározásához a hazai, finanszírozói adatforrásokból származó, PUPHA törzsben publikált adatokat vette alapul. A forgalmi adatok a NEAK adatbázisból származnak.

5.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a kérelmezett áremelés hatására, a befogadást követő évben nem számol többlet támogatási áramlással a finanszírozói nézőpont és a támogatási technika miatt. A Kérelmező feltételezése szerint amennyiben a támogatás a termelői ár növekedésével arányosan nőne (XXX Ft-ra), az a gyógyszerkasszázt évente XXX Ft-al terhelné. A Huma-Pronol nélküli piacot nem vizsgálták. Továbbá nem készítették el a Propranolol Akadimpex 40 mg tablettával való összehasonlítást. A költségvetési hatást csak a befogadást követő évre számszerűsítették, és konzervatív módon azt feltételezték, hogy a forgalom nem változik.

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. Orvosszakmai limitációk

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

6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Kérelmező nem mutatta be a kért áremelés mértékét alátámasztó háttérszámításokat, mely kerülendő gyakorlat.

7. Nemzetközi kitekintés

A TéF által követett értékelő irodák honlapján a készítménnyel kapcsolatos értékelés nem azonosítható (2022.01.05).

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 orvosszakmai evidenciák és az alkalmazással kapcsolatos több évtizedes tapasztalat alapján a Huma-Pronol 40mg tabletta hatásosan alkalmazható az alkalmazási előiratban felsorolt indikációkban.

A termék piacról való kivonulása esetén a Propranolol Akadimpex 40 mg tabletta lenne az egyetlen támogatottan elérhető, propranolol hatóanyagú készítmény.

A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a magasabb térítési díj miatt a kérelem támogatása esetén a Huma-Pronol 40 mg tabletta 50x készítmény *költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna*. Ha a *betegek költségeit* vizsgáljuk, az áremeléssel a betegterhek tovább növekednek. A térítési díj *normatív támogatásnál* a jelenlegi XXX Ft-ról XXX Ft-ra *növekedne*.

Az áremelési kérelem megalapozottságát megkérdőjelezi, illetve annak elbírálását jelentős mértékben nehezíti, hogy a Kérelmező nem mutatta be a kért áremelés mértékét alátámasztó háttérszámításokat, mely kerülendő gyakorlat. Ezen információk hiányában sem az áremelés okának, sem pedig a mértékének megalapozottsága nem megítélhető. A kérelem alapján nem állnak rendelkezésre az áremelés támogathatóságát alátámasztó információk.