

Nyilvános összefoglaló

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Lisopress 10 mg tabletta 28x** készítmény **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga a **C09AA03** ATC kódú **lisinopril**, mely **jelenleg támogatott**.

A Lisopress 10 mg tabletta 28x készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül**:

- normatív 80%,
- közgyógyellátás keretén belül is elérhető.

A Lisopress 10 mg tabletta 28x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Hypertonia

Hypertonia kezelése.

Szívelégtelenség

Tüneteket okozó szívelégtelenség kezelése.

Acut myocardialis infarctus

A hemodinamikailag stabil betegek rövid távú (6 hetes) kezelése az acut myocardialis infarctust követő 24 órán belül.

Diabetes mellitus veseszövődményének kezelése:

2-es típusú diabetesben szenvedő hypertoniás betegek vesebetegségének kezelése, kezdődő nephropathia kezelése.”

1 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

1.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A magas vérnyomás kezelésének magában kell foglalnia a nem farmakológiai terápiát (sószegény étrend, káliumpótlás, fogyás, testmozgás, korlátozott alkoholfogyasztás) is. Gyógyszeres terápiák közül thiazidszerű vagy thiazid típusú diuretikumok, hosszú hatású kalciumcsatorna blokkolók, ACE-gátlók vagy ARB-k alkalmazhatók. A szívelégtelenség kezelésének a kiváltó okokra (pl. a koszorúér-betegség, a tüneteket okozó billentyűbetegség, a kardiomiopátia kezelhető okainak terápiája) és a társuló állapotokra (pl. magas vérnyomás, cukorbetegség és pajzsmirigy-alulműködés) kell irányulnia. A hipertónia bármilyen etiológiájú, kialakult szívelégtelenségben szenvedő betegeknél fokozott hemodinamikai terhelést jelent a kamrára. A terápia célja a vérnyomás szabályozása és a bal kamrai (LV) utóterhelés csökkentése, ezáltal a szívműködés javítása és a kóros remodelling progressziójának csökkentése. A szívelégtelenségben és magas vérnyomásban szenvedő betegek esetében az előnyben részesített vérnyomáscsökkentő kezelés az elsődleges farmakológiai szerekekkel (valsartan, **lisinopril**, ramipril, losartan, captopril) történő standard kombinált terápia. Az akut myocardialis infarktussal diagnosztizált betegek esetében az akut kezelés elsődleges célja az elzáródott koszorúér véráramlásának gyors helyreállítása reperfüziós terápiával. A választott reperfüziós stratégiától függetlenül a következő terápiákat rutinszerűen adják az akut myocardialis infarktusban szenvedő betegeknek, hogy lassítsák a koszorúér-trombusok kialakulásának progresszióját, minimalizálják a szívizomkárosodás mértékét és kezeljék a tüneteket: aszpirin, nitrátok, β -blokkolók, antikoaguláns hatóanyagok, sztatínok. A nephropatia kezelésekor a vérnyomás csökkentésére és az esetleges proteinuria csökkentésére (ACEi/ARB, SGLT-2 gátlók) helyezik a hangsúlyt. A diabetes mellitus okozta vesebetegségben (DKD) szenvedők kezelésekor a vérnyomás csökkentését javasolják 130/80 Hgmm alatti szintre. A betegek kezdeti vérnyomáscsökkentő terápiája általában angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlóból vagy angiotenzinreceptor-blokkolóból (ARB) áll, amelyet a maximálisan tolerálható dóziséig titrálunk. A legtöbb DKD-s beteg esetén kombinált antihipertenzív terápiára van szükség. Ilyen esetekben gyakran az ACE-gátló vagy ARB és egy dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkoló kombinációja előnyös.

1.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Jelenleg hazánkban normatív 80%-os támogatás terhére a NEAK publikus gyógyszertörzs alapján az alábbi lisinopril hatóanyagú készítmények érhetőek el:

- Lisopress 5 mg tabletta 28x,
- Lisopress 10 mg tabletta 28x,
- Lisopress 20 mg tabletta 28x,
- Lisinopril Hexal 10 mg tabletta 30x,
- Lisinopril Hexal 20 mg tabletta 30x.

Az NNGYK gyógyszeradatbázisa alapján a fentiekén kívül az alábbi lisinopril hatóanyagú készítmények rendelkeznek forgalomba hozatali engedéllyel:

- Lisopress 2,5 mg tabletta,

- Lisinopril Grindeks 5 mg tabletta,
- Lisinopril Grindeks 10 mg tabletta,
- Lisinopril Grindeks 20 mg tabletta.

1. táblázat: Helyettesítő készítmények felsorolása

Helyettesíthetőség	
Lisopress 5 mg tabletta	Lisinopril Grindeks 5 mg tabletta
Lisopress 10 mg tabletta	Lisinopril Grindeks 10 mg tabletta
	Lisinopril Hexal 10 mg tabletta
Lisopress 20 mg tabletta	Lisinopril Grindeks 20 mg tabletta
	Lisinopril Hexal 20 mg tabletta

A Téf felhívja a figyelmet, hogy a Lisinopril Grindeks készítményeknek a NEAK adatai alapján nincs patikai forgalma. A kérelmezett készítménnyel kapcsolatban a Téf nem azonosított hiányjelenséget, lisinopril hatóanyag tartalmú készítmény nem kapott kontingens engedélyt.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy releváns indikációkban egyéb ACE-inhibitor hatóanyag tartalmú (pl. ramipril, perindopril, enalapril, cilazapril, benazepril, fosinopril) készítmények érhetőek el normatív 80%-os támogatással.

2 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

2.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján:

Hatásmechanizmus

„A lizinopril egy peptidil-dipeptidáz-inhibitor. Gátolja az angiotenzin-konvertáló enzimet (ACE), mely katalizálja az angiotenzin I konverzióját a vazokonstriktív peptiddé, az angiotenzin II-vé. Az angiotenzin II stimulálja a mellékvesekéreg aldoszteron szekrécióját is. Az ACE gátlása az angiotenzin II koncentrációjának csökkenését okozza, ami csökkent vazopresszor-aktivitást és csökkent aldoszteronszekréciót eredményez. Az utóbbi csökkenés eredménye lehet a szérum káliumszint emelkedése.”

Alkalmazás módja

„A Lisopress-t szájon át, naponta egyszer kell adni. A többi, naponta egyszer adandó gyógyszerhez hasonlóan a Lisopress-t is minden nap megközelítőleg ugyanabban az időpontban kell bevenni. A Lisopress tablettá felszívódását az étkezés nem befolyásolja.”

Dozírozás

„A dózist egyénileg, a beteg klinikai jellemzői és vérnyomás válasza alapján kell beállítani.

Hypertonia

A Lisopress alkalmazható monoterápiában és más típusú vérnyomáscsökkentőkkel kombinációban is.

Kezdő dózis

Hypertoniás betegeknél a szokásos javasolt kezdő dózis 10 mg. Nagymértékben aktivált renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer esetén (különösen renovascularis hypertoniában, só- és/vagy volumenhiány esetén, cardialis decompensációban vagy súlyos hypertoniában) a kezdő dózist követően túlzott mértékű vérnyomásesés jelentkezhet. Ilyen betegeknél 2,5-5 mg-os kezdő dózis javasolt, orvosi felügyelet mellett. Alacsonyabb kezdő dózissra van szükség károsodott veseműködés esetén.

Fenntartó dózis

A szokásos hatékony fenntartó dózis 20 mg naponta egyszer. Általánosságban, ha a kívánt terápiás hatás nem alakul ki egy bizonyos dózissal 2-4 hét alatt, a dózist tovább lehet emelni. A hosszú távú, kontrollós klinikai vizsgálatokban a maximális alkalmazott dózis 80 mg/nap volt.

Diuretikummal kezelt betegek

A Lisopress-kezelés kezdetét követően szimptomás hypotonia jelentkezhet. Ennek valószínűsége az egyidejűleg vízhajtóval kezelt betegeknél nagyobb. Ezért óvatosság szükséges, mivel ezek a betegek volumen- és/vagy sóhiányosak lehetnek. Ha lehetséges, a vízhajtó adását a Lisopress-kezelés elkezdése előtt 2-3 nappal le kell állítani. Azoknál a hypertoniás betegeknél, akiknél a vízhajtót nem lehet leállítani, a Lisopress-kezelést 5 mg-os dózissal kell elkezdeni. Monitorozni kell a vesefunkciót és a szérum káliumszintet. A Lisopress ezt követő adagolását a vérnyomásválasz alapján kell módosítani. Ha szükséges, a vízhajtó-kezelést újra lehet indítani.

Dózismódosítás vesekárosodásban

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolást a kreatinin-clearance alapján, az 1.

táblázatban leírtak szerint kell meghatározni.

1. táblázat Dózismódosítás vesekárosodásban

Kreatinin-clearance (ml/perc)	Kezdő dózis (mg/nap)
10 ml/percnél kevesebb (a dializált betegeket is beleértve)	2,5 mg*
10-30 ml/perc	2,5-5 mg
31-80 ml/perc	5-10 mg

* A dózist és/vagy az adagolás gyakoriságát a vérnyomásválasztól függően kell módosítani.

A dózist fokozatosan lehet emelni, amíg a vérnyomás a normál tartományba kerül, illetve a maximális napi 40 mg dózisig.

Alkalmazása 6-16 éves, hypertóniás gyermekeknél és serdülőknél

A javasolt kezdő adag 2,5 mg naponta egyszer 20 - < 50 kg testtömegű betegek számára és 5 mg naponta egyszer a ≥ 50 kg testsúlyú betegek számára. Az adagot egyénileg kell meghatározni; 20 - < 50 kg testtömegű gyermekek és serdülők esetén a maximális napi dózis 20 mg, ≥ 50 kg testtömegű betegek esetében a maximális napi dózis 40 mg. A 0,61 mg/ttkg (illetve a 40 mg) feletti dózisokat nem vizsgálták gyermekek és serdülők esetében (lásd 5.1 pont).

Csökkent veseműködésű gyermekek és serdülők esetében alacsonyabb kezdő adag vagy hosszabb adagolási intervallum megfontolandó.

Szívelégtelenség

Tüneteket okozó szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a Lisopress adjuváns kezelésként alkalmazható a diuretikumok – illetve, ha szükséges – digitálisz glikozidok vagy béta-blokkolók mellett. A Lisopress napi egyszeri 2,5 mg-os dózisban kezdhető el, amit orvosi felügyelet mellett kell adni a vérnyomásra kifejtett kezdeti hatás meghatározása érdekében. A Lisopress dózisát:

- legfeljebb 10 mg-os lépésekben,
- legalább 2 hetes időközönként kell emelni,
- a beteg által tolerált legnagyobb, de maximum napi 35 mg-os dózisig.

A dózist a betegek egyéni klinikai válasza alapján kell módosítani.

Azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb a tüneteket okozó hypotonia veszélye, pl. hyponatraemiával kísért vagy anélkül jelentkező sóhiány esetén, hypovolaemiás vagy erőteljes diuretikus kezelést kapó betegeknél, ezeket az állapotokat lehetőség szerint korrigálni kell a Lisopress-kezelés előtt. Monitorozni kell a vesefunkciót és a szérum káliumszintet.

Acut myocardialis infarctus

A betegeknél, amennyiben lehetséges, kapniuk kell a javasolt standard kezeléseket, mint trombolitikum, acetilszalicilsav és béta-blokkoló. Az intravénás vagy transzdermális nitroglicerinnel adható együtt a Lisopress-szel.

Kezdődózis (az infarctust követő első 3 nap)

A Lisopress-kezelés a tünetek jelentkezését követő 24 órán belül elkezdhető. A kezelés nem kezdhető el, ha a szisztolés vérnyomás 100 Hgmm-nél alacsonyabb. A Lisopress első dózisa 5 mg szájon át, amit 24 óra múlva 5 mg, 48 óra múlva 10 mg, majd ezt követően naponta egyszer 10 mg követ. Azoknak a betegeknél, akiknek a szisztolés vérnyomása alacsony (120 Hgmm vagy alacsonyabb) a kezelés kezdetekor vagy az infarctust követő első 3 napban,

alacsonyabb – 2,5 mg-os – dózist kell adni szájon át.

Vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance < 80 ml/perc) a Lisopress kezdő dózisát a beteg kreatinin-clearance alapján kell meghatározni (lásd 1. táblázat).

Fenntartó dózis

A fenntartó dózis 10 mg naponta egyszer. Hypotonia (100 Hgmm vagy annál alacsonyabb szisztolés vérnyomás) jelentkezése esetén 5 mg-os napi fenntartó dózis adható, ami szükség esetén 2,5 mg-ra csökkenthető átmenetileg. Tartósan fennálló hypotonia esetén (szisztolés vérnyomás 90 Hgmm vagy kevesebb, több mint 1 órán át) a Lisopress-t le kell állítani.

A kezelést 6 hétig kell folytatni, majd ezt követően a beteg állapotát újra kell értékelni. Szívelégtelenség tüneteinek jelentkezése esetén a Lisopress-kezelést folytatni kell.

A diabetes mellitus veseszövődményeinek kezelése

2-es típusú diabetesben szenvedő hypertoniás betegek kezelésére, kezdődő nephropathia esetén a dózis 10 mg Lisopress naponta egyszer, ami szükség esetén napi egyszer 20 mg-ra emelhető, hogy az ülve mért diasztolés vérnyomás 90 Hgmm alatt legyen.

Vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance < 80 ml/perc) a Lisopress kezdő dózisát a beteg kreatinin-clearance alapján kell meghatározni (lásd 1. táblázat)."

A hatásosságot és a biztonságosságot jellemző legfontosabb információk

„A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nemklinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a lizinopril nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Az angiotenzin-konvertáló enzimgátlókról, mint gyógyszerhatástani csoportról kimutatták, hogy a magzati fejlődés késői szakaszában magzati halált és magzati fejlődési rendellenességeket okoz, különösen a koponya esetében. Magzati károsodásként az intrauterin növekedés csökkenéséről és a ductus arteriosus záródásának az elmaradásáról is beszámoltak. Ezek a fejlődési rendellenességek valószínűleg részben az ACE gátlók közvetlenül a magzati renin-angiotenzin rendszerre kifejtett hatásának, részben pedig az anyai hypotonia következtében csökkenő foetoplacentalis véráramlás során jelentkező ishaemiának és a csökkent magzati oxigén-/tápanyag-ellátásnak a következményei.”

2.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

A kérelmezett technológia a szakmai irányelvekben ajánlott.

3 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

3.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező költségminimalizációs elemzést készített, melyben a Lisopress 10mg tabletta 28x készítmény egységárát a Lisinopril Hexal 10 mg, valamint 20 mg 30x készítmények egységárával vetette össze.

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.

3.2 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.

3.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a Lisopress 10 mg készítmény termelői árának 564 Ft-ról XXX Ft-ra emelését kéri. A kért XXX%-os áremelést követően a készítmény bruttó fogyasztói ára 780 Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik.

A Kérelmező az áremelést az alapanyagárak, az energiaárak és a bérköltségek emelkedésével indokolta, valamint azzal, hogy 2008 óta nem változott a készítmény termelői ára.

Az áremelés eredményeképp a Lisopress 10 mg készítmény bruttó fogyasztói áron számított napi terápiás költsége 27,86 Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne.

4 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

4.1 Becsült betegszám

A Kérelmező az elmúlt három évi (2021-2023) forgalmi adatok alapján becsülte a Lisopress 10 mg készítmény várható forgalmát, mely a következő négy évben 110 740 – 108 760 – 106 820 és 104 909 doboz.

2. táblázat: A lisinopril hatóanyagú készítmények forgalma, 2020-2023

	2020	2021	2022	2023
Lisopress 5 mg tabletta 28x	5 351	5 075	5 003	4 869
Lisopress 10 mg tabletta 28x	12 205	11 075	11 019	11 505
Lisopress 20 mg tabletta 28x	8 703	7 836	7 531	7 451
Lisinopril Hexal 10 mg 30x	1 107	1 121	1 132	1 033
Lisinopril Hexal 20 mg 30x	865	729	697	607

Forrás: TEF saját szerkesztés a NEAK Gyógyszerforgalmi adatai alapján

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a lisinopril hatóanyagú készítmények piacán az utóbbi években enyhe csökkenés figyelhető meg (évente 3,2%), ugyanakkor a

2024.02.12.

Regisztrációs szám: TEF/190/23

7. oldal

Lisopress készítmények piaci részesedésének viszonylag stabil (45,8-47,8%). Támogatási kategória tekintetében a normatív jogcímen megjelenő forgalom meghatározó, ugyanakkor a teljes piac forgalmának egy része közgyógyellátás keretében kerül kiváltásra.

4.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

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

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a készítmények normatív (80%) támogatási technikája miatt az áremelés hatása – annak elfogadása esetén – a betegek által fizetendő térítési díjakban is jelentkezni fog. Normatív (80%) támogatás mellett, a fix csoportokban található referenciársáv miatt a három hatáserősségből két készítményt fog érinteni a 15%-kal alacsonyabb támogatás. A jelenlegi 219 Ft térítési díj XXX Ft-ra emelkedik a Lisopress 10 mg készítmény esetén.

4.3 Költségvetési hatás

A Kérelmező összegzett becslése alapján a Lisopress 10 mg készítmény esetén összesen, listaáron, változatlan forgalom mellett évente XXX Ft lenne az áremelés nettó költségvetési hatása, a következő fixesítésig, melyet az áremelés befolyásolhat. A nettó költségvetési hatás döntő mértékben a normatív jogcímen koncentrálódik.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a fix csoportokban található reeferenciaárazás és támogatás miatt a finanszírozó számára többletköltség nem valószínűsíthető a következő fixesítésig, azonban a magasabb árak hosszú távon megnövelhetik a napi terápiás költségek alapján számított referenciaársávot, ezzel a későbbiekben támogatáskiáramlást okozva.

Továbbá a Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy tekintettel a támogatási kategóriára, a betegek számára többletköltségekkel jár az áremelés.

5 A benyújtott elemzés limitációi

5.1 Orvosszakmai limitációk

A TéF érdemi orvosszakmai limitációt nem azonosított.

5.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező nem számította ki, hogy a következő fixesítés során milyen hatással lesz az áremelés a referenciaársáv meghatározása során, hiszen magasabb napi terápiás költségek a magasabb árak felé tolhatják az ársávot a későbbiekben, így többletkiáramlást jelenhet a finanszírozó számára.



6 Nemzetközi kitekintés

A francia **HAS** 2018.05.16-án kiadott állásfoglalása alapján a vizsgált lisinopril hatóanyag tartalmú készítmény által nyújtott klinikai előny fontos (*important*) a forgalomba hozatali engedélyben szereplő javallatokban.

A TéF által követett további nemzetközi technológiaértékelő irodák weboldalán nem volt fellelhető lisinopril hatóanyagú készítményről kiadott állásfoglalás.

7 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 Lisopress 10 mg tabletta készítmény alkalmazásával évtizedes tapasztalat áll rendelkezésre a hipertónia, a szívelégtelenség, az akut myocardialis infarktus és a diabetes mellitus veseszövődményének kezelése céljából.

A benyújtott kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező a Lisopress 10 mg tabletta XXX%-os (XXX Ft-os) áremelését főként azzal indokolta, hogy a készítmény exportpiaci árát a hazai alacsony ár negatívan befolyásolja, valamint az elmúlt időszak negatív gazdasági hatásaival indokolta, továbbá, hogy a készítmény ára 2008 óta nem emelkedett.

A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a Lisopress készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. A kérelem támogatása hosszú távon támogatás-kiáramlást jelenthet a finanszírozó számára, és a támogatási technika miatt magasabb beteg által fizetendő térítési díjakhoz vezet.