
Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Nitromint 5 mg/24 óra transzdermális tapasz, 30x készítmény áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga a C01DA02 ATC kódú glicerín-trinitrát, mely **jelenleg támogatott**.

A **Nitromint 5 mg/24 óra transzdermális tapasz, 30x készítmény jelenleg normatív 80% támogatásban részesül:**

A **Nitromint 5 mg/24 óra transzdermális tapasz, 30x készítmény** alkalmazási előírásában¹ szereplő terápiás javallat a következő:

- *Koszorúér-betegség tartós kezelése;*
- *Angina pectoris rohamok tartós kezelése, megelőzése;*
- *Súlyos, idiátt szívelégtelenség tartós kezelésére kiegészítő terápiaként, olyan betegeknek, akik ACE-gátló, diuretikum, béta-blokkoló és szívglikozid kezelésre nem reagálnak megfelelően.*



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Nitromint 5 mg/24 óra transzdermális tapasz, 30x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Egis Gyógyszergyár Zrt. 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-10967/06
Forgalomba hozatal dátuma:	első kiadásának dátuma: 2007. július 18. A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. szeptember 28.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2022-06-03-án érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2022-06-20-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

Szívelégtelenség

A **szívelégtelenség** egy gyakori klinikai tünetegyüttes. A szívelégtelenség tünetei (nehézlégzés, bokatáji ödéma, fáradékonyság) és típusos klinikai jelei (emelkedett véna jugularis nyomás, szívdörej a tüdők felett, kihelyezett szívcsúslökés) a szív strukturális vagy funkcionális rendellenességéből adódnak.² A kórkép oka lehet a szívizom, szívburok, szívbelhártya, szívbillentyűk, erek megbetegedése vagy metabolikus szindróma következménye.

A betegség osztályozható a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) alapján, 40% alatti ejekciós frakció esetén csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségnek tekintendő (HFrEF). További kategóriák a 40-49%-os ejekciós frakció esetén közepes mérettartományba eső ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (HRmrEF), ill. az 50% fölött megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (HFpEF).³

A szívelégtelenség legrégebben és legszélesebb körben használt stádiumbeosztása a New York Heart Association (NYHA) szerinti beosztás⁴, mely a beteg tüneteinek és fizikai teljesítőképességén alapul:

- I. osztály: A fizikai aktivitás nem korlátozott. A szokásos fizikai terhelés nem okoz szívelégtelenségre jellemző tüneteket.
- II. osztály: A fizikai aktivitás enyhén korlátozott. A szokásos fizikai tevékenység szívelégtelenségre jellemző tüneteket okoz.
- III. osztály: A fizikai aktivitás kifejezetten korlátozott. A beteg nyugalomban panaszmentes, a szokásosnál kisebb fizikai aktivitás tüneteket okoz.
- IV. osztály: Bármilyen fizikai aktivitás kivitelezhetetlen panaszok jelentkezése nélkül, vagy a betegeknek nyugalomban is vannak szívelégtelenségre jellemző panaszai.

A betegség rizikófaktorai közé tartozik a koronária megbetegedés, a dohányzás, a magas vérnyomás, a túlsúly, a cukorbetegség és a szívbillentyűk betegsége.

Becslések szerint világszerte 23 millió főt érint a szívelégtelenség. Ugyanakkor a betegség jelentőségét világviszonylatban nehéz pontosan meghatározni, mivel több régióban is hiányoznak a populációs szintű felmérések, valamint számos, nem egységes kritériumrendszer létezik a betegség diagnózisára.⁵

Egy hazai felmérés szerint a szívelégtelenség prevalenciája 2012-ben Magyarországon 1,6%, ami 160 ezer beteget jelent. Az incidencia 30-40 ezer fő között változik évente. A betegek döntően a 60-80. évig terjedő korosztályba tartoznak. Az esetek 15-20%-ában az elkövetkező évben rehospitalizáció szükséges. A betegek fele részben ACE-gátló és béta-blokkoló kezelésben. A leggyakoribb komorbiditások a hipertónia és az ischaemiás szívbetegség, ami

több mint a betegek háromnegyedénél társbetegség. A szívelégtelenség halálozása igen magas, az első évben megközelíti a 30%-ot.⁶

Terápia

A csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség esetén alkalmazható hatóanyagok (ezek 3-as kombinációja)^{2,7}:

- angiotenzin-konvertáló enzim gátló készítmények (ACE-I), angiotenzintenzinreceptor-blokkoló (ARB) vagy angiotenzinreceptor-neprilysin inhibitor szerek (ARNI),
- béta-blokkolók (BB),
- mineralokortikoid receptor antagonisták (MRA).

Az ACE-I/ARB/ARNI+BB+MRA hármas terápiához adott nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) –inhibitor - dapagliflozin és empagliflozin - csökkenti a kardiovaszkuláris halálozást és a szívelégtelenség súlyosbodásának kockázatát.

Direkt hatású vazodilatátorok (hydralazin+izoszorbid-dinitrát) alkalmazása indokolt abban az esetben, ha kontraindikáció vagy intolerancia miatt ACE-I, ARB vagy ARNI nem alkalmazható, illetve előrehaladott szívelégtelenségben (NYHA III-IV), ha a beteg az ACE-I, BB, MRA, diuretikum kezelésre nem reagál megfelelően.

Stabil angina pectoris

A stabil **angina pectoris**⁸ az ischaemiás szívbetegségek leggyakoribb klinikai megnyilvánulási formája. Minden második ischaemiás szívbetegnél a szívizom vérellátási zavara a stabil angina pectoris klinikai tünetegyüttesét okozza. A patofiziológiai háttér ebben az esetben a szívizom oxigén igénye és a kínálat közötti –rövid ideig tartó – egyenlőtlenség. A szívizom ischaemiának számos következménye van, mint például diasztolés, majd szisztolés bal kamrai diszfunkció, perfúziós zavar, EKG eltérés, mellkasi fájdalom. Ezek közül a mindennapi klinikai gyakorlatban a mellkasi fájdalom (diszkomfort) az, ami miatt a beteg legtöbbször orvoshoz fordul. Ezek a panaszok típusosan terhelés hatására jelentkeznek, a terhelés megszüntetésekor (nyugalomban) vagy sublingvális nitroglycerin hatására rövid idő alatt (néhány perc) megszűnnek.

Típusos angina pectorisról beszélünk ha:

- a panaszt terhelés vagy emocionális stressz váltja ki,
- a mellkasi panasz (fájdalom, illetve dyscomfort) retrosternalisan jelentkezik,
- a panasz a terhelés megszüntetésére, illetve nitroglycerin hatására percek alatt megszűnik.

Atípusos angináról beszélünk, ha a fenti kritériumok szerint kettő, illetve extracardialis mellkasi panaszról, ha egy kritérium van jelen. Ugyancsak extracardialis jellegű a mellkasi panasz, ha a fent felsorolt jellemzők egyike sem szerepel a panaszok között.

*Stabil angina pectoris*ról beszélünk, amennyiben a mellkasi panaszok többé-kevésbé azonos terhelésre jelentkeznek, a panasz erőssége és megszűnése is hasonló. A stabil angina pectoris jó prognózisú betegség. Stabil anginás betegek (kb 400 000 beteg) között a hirtelen szívhalál és szívinfarktus éves gyakorisága 0,5-2,6% között van. A prognózist befolyásolja a koszorúerek anatómiai eltéréseinek súlyossága, a myocardium ischaemia jelenléte és nagysága vagy hiánya, a funkcionális vizsgálatok eredménye.

Instabil angina pectoris, amelyre az alábbi körülmények esetén kell gondolni:

- a típusos lokalizációban érzett mellkasi fájdalom nyugalomban jelentkezik, ideje némileg hosszabb, mint az effort stabil angina pectoris,
- a korábban stabil angina pectoris jellege viszonylag gyorsan megváltozik: kisebb terhelésre jelentkezik, a mellkasi fájdalom intenzívebb, nehezebben, illetve lassabban szűnik meg, mint korábban,
- instabil anginának tekintjük az újonnan fellépő, jelentős fizikai korlátozást okozó, típusos anginát az első jelentkezéstől számított 2 hónapon belül.

A stabil angina pectoris diagnózisának felállítása és a klinikai megítélés magában foglalja a panaszok kardiális eredetének igazolását, a tünetek extrakardiális eredetének kizárását, a társbetegségek vizsgálatát. A diagnózis felállítását követően, illetve azzal egy időben a beteg prognózisának megítélése is követelmény, mivel ezen tényezők alapján lehet eldönteni az invazív vizsgálatok indikációját, illetve kerül meghatározásra a kezelési stratégia (antiischaemiás kezelés, revaszkularizáció, több kezelési mód sequentiális alkalmazása).

Terápia:

- rövid hatású nitrát kezelés alkalmas az **anginás panasz azonnali megszüntetésére** és annak megelőzésére, ha a kiváltó ok ismert
- hosszú hatású nitrát kezelés csökkenti az anginás epizódok gyakoriságát, növeli a terhelhetőséget. Tartós nitrát adása minden olyan stabil anginás beteg részére javasolt, aki gyors hatású nitroglicerinnel jól reagál, és különösen előnyös anginához társuló balkamra-diszfunkció és szívelégtelenség esetén. A kezelést oly módon célszerű beállítani, hogy 8-10 órás nitrát mentes periódus legyen, ami megelőzi a nitrát tolerancia kialakulását.
- akut tünetek megszüntetése és az ismert provokáló tényezők előtt rövid hatású nitroglicerinnel kezelendő.
- stabil angina esetén tartós hatású béta-1 blokkoló, amelynek adagját a maximálisan tolerálható dóziséig kell feltitrálni.
 - béta blokkoló intolerancia, illetve nem kellő hatékonyság esetén a kezelést calcium antagonistával (dihidropiridin típusú), illetve tartós hatású nitrát készítménnyel szükséges kiegészíteni.
 - béta blokkoló intolerancia esetén vagy annak kiegészítése végett ivabradin alkalmazandó.

- metabolikus hatású szerek (trimetazidin) alkalmazása mérlegelhető, amennyiben a fenti antianginás gyógyszerek nem eléggé hatékonyak.

Tartós hatású nitrátok

Szervezet	Nitrátokra vonatkozó ajánlások
Szívelégtelenség	
ESC 2021²	HFrEF-ben, amennyiben kontraindikáció vagy intolerancia miatt ACE-I, ARB vagy ARNI nem alkalmazható, a H-ISDN adagolása megfontolható a halálozás kockázatának csökkentése érdekében (krónikus szívelégtelenség esetében erős ajánlás közepes szintű evidencia alapján). Afroamerika betegek esetében a hydralazin+izosorbid-dinitrát alkalmazása megfontolandó, ha a LVEF $\leq 35\%$ vagy kombinációban az angiotenzinrendszer gátlók+BB+MRA-val ha a LVEF $< 45\%$ és NYHA III és IV
AHA/ACC/HFSA 2022⁹	A csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben, amennyiben kontraindikáció vagy intolerancia miatt ACE-I, ARB vagy ARNI nem alkalmazható, a hydralazin+izosorbid-dinitrát (H-ISDN) alkalmazása megfontolható. Az afro-amerikai betegcsoport esetében az adekvát terápia H-ISDN-nel történő kiegészítése javasolt. Egyébként az ajánlásban a nitrátok és foszfodiészteráz gátlók rutinszerű alkalmazása háttérbe szorult a szívelégtelenség kezelése során.
CCS-CHFS 2021¹⁰	HFrEF-ben, amennyiben kontraindikáció vagy intolerancia miatt ACE-I, ARB vagy ARNI nem alkalmazható, a H-ISDN alkalmazása megfontolható (krónikus szívelégtelenség esetében erős ajánlás közepes szintű evidencia alapján). Az afro-amerikai betegcsoport esetében az adekvát terápia H-ISDN-nel történő kiegészítése javasolt.
Angina pectoris	
ESC 2019¹¹	A tartós hatású nitrátok (glicerín-trinitrát, izosorbid-mononitrát, izosorbid-dinitrát) alkalmazása megfontolandó, amennyiben az elsőként alkalmazott béta blokkoló és/vagy calcium antagonistá hatástalan vagy nem tolerálható. Az ajánlás a glicerín-trinitrát orális és transzdermális formájára egyaránt vonatkozik. A nitráttolerancia kialakulásának elkerülése érdekében nitrátmentes időszakot célszerű tartani. Foszfodiészterázzal együtt, illetve hypertrophiás obstructív cardiomyopathia okozta angina pectoris esetén nem alkalmazhatóak.
CCS 2014¹²	A tartós hatású nitrátok alkalmazása megfontolandó, amennyiben az elsőként alkalmazott béta blokkoló és/vagy calcium antagonistá nem tolerálható. Amennyiben az elsőként választandó bétablokkoló kezelésre nem kielégítő a válasz, az kiegészíthető calcium antagonistával vagy tartós hatású nitráttal.
NICE 2016¹³	Stabil angina kezelésére elsőként alkalmazott béta blokkoló vagy calcium antagonistá tolerálható tartós hatású nitrát, ivabradine, nicoralid vagy ranolazine alkalmazható. Amennyiben hatástalanság áll fenn az előbb felsorolt hatóanyagok valamelyike add on terápiaként alkalmazható. A tartós hatású nitrátok közül nem emelik ki az orális vagy a transzdermális formát.
SIGN 2018¹⁴	A tartós hatású nitrátok az anginás rohamok megelőzésében ajánlott hatóanyagok, elsőként béta blokkoló, annak sikertelensége esetén calcium antagonistá ajánlott,

Szervezet	Nitrátokra vonatkozó ajánlások
	kombinációként történő alkalmazással kapcsolatban eredmények az izoszorbid-monohidráttal érhetőek el.

Forrás: saját szerkesztés

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A jelenleg támogatással elérhető, tartós hatású szerves nitrátokkal kapcsolatos információkat az alábbi táblázat foglalja össze:

Nitromint 5 mg/24 óra és 10 mg/24 óra transzdermális tapasz ¹	Nitromint 2,6 mg retard tabletta ¹⁵	Olicard 40 és 60 mg retard kemény kapszula ¹⁶	Mono Mack Depot 100 mg retard tabletta ¹⁷
Hatóanyag			
glicerín-trinitrát C01DA02		izoszorbid-mononitrát C01DA14	izoszorbid-5-nitrát (mononitrát) C01DA14
Terápiás javallat			
Koszorúér-betegség tartós kezelése, angina pectoris rohamok <i>tartós kezelése*</i> , megelőzése. Súlyos, idült szívelégtelenség tartós kezelésére kiegészítő terápiaként, olyan betegeknek, akik ACE-gátló-, diuretikum-, béta-blokkoló-, szívglikozid-kezelésre nem reagálnak megfelelően nem alkalmas az akut anginás roham kezelésére <i>*az tapasz esetén tartalmazza a javallat</i>		Angina pectoris megelőzésére és tartós kezelésére nem alkalmas az akut anginás roham kezelésére	
Adagolás			
naponta egy tapasz Szükség esetén az adag napi egyszer 15 mg Nitromint dózissra emelhető (1 db 5 mg/24 óra és 1 db 10 mg/24 óra tapasz egyszerre történő felhelyezése). A nitráttolerancia kialakulásának veszélye miatt a tapaszt naponta csak kb. 12 órás időtartamra ajánlott a bőrön felragasztva tartani. Ezután a tapaszt el kell távolítani, így	naponta 2x1 tabletta per os (max 2x5 tabletta dózissig emelhető) A nitráttolerancia (hatáscsökkenés) kialakulásának veszélye miatt a reggel-délben-este adagolás nem ajánlott. Az aszimmetrikus adagolási sémával biztosítható a napi 8-12 órás alacsony nitrát-vér-szint, amivel a nitráttolerancia kialakulása	naponta 1 kapszula (40 mg 2x1-re emelhető) per os Tolerancia esetleges kialakulása miatt a dózis növelése és/vagy a gyógyszerbevételek közti időtartam változtatása csökkentheti a készítmény hatásosságát vagy akár hatásvesztéshez is vezethet	naponta 1 tabletta per os Az adag emelése és/vagy a bevételi intervallumok megváltoztatása tolerancia kialakulásához vezethet.

Nitromint 5 mg/24 óra és 10 mg/24 óra transzdermális tapasz ¹	Nitromint 2,6 mg retard tabletta ¹⁵	Olicard 40 és 60 mg retard kemény kapszula ¹⁶	Mono Mack Depot 100 mg retard tabletta ¹⁷
biztosítható a 12 órás nitrátmentes időtartam	megelőzhető vagy késleltethető.		
Nemkívánatos hatások, mellékhatások			
„nitrát-fejfájás”; collapsus-állapotok (bradycardiás, arrhythmiaival, syncopéval); erős vérnyomásesés, anginás tünetek súlyosbodása (paradox nitrátreakció); hányinger, hányás; bőrreakciók <i>alkalmazás helyén fellépő bőrirritáció*</i> <i>*a tapasz esetén tapasztalt mellékhatás</i>			
Ellenjavallat			
- túlérzékenység - akut keringési elégtelenség (shock, keringési collapsus), - cardiogen shock, kivéve ha intra-aorticus ballonpumpa vagy pozitív inotrop hatású gyógyszer alkalmazása révén biztosított az elég magas bal kamrai végdiasztolés nyomás, - súlyos hypotonia (szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm), - foszfodieszteráz-5-gátlókkal együtt történő alkalmazás - Súlyos hypovolaemia;** - Súlyos anaemia;** - Koponyaűri nyomásfokozódással járó állapotok (pl. agyvérzés vagy koponyasérülés);** - Obstrukció folytán kialakuló myocardialis elégtelenség aorta vagy mitrális stenosis, constrictiv pericarditis, vagy hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia esetén;** - Cardialis tamponád** - Primer pulmonalis hypertensio*** <i>**a Nitromint tapasz és retard tabletta esetén tartalmazza az ellenjavallat</i> <i>*** a Nitromint retard tabletta esetén tartalmazza az ellenjavallat</i>			

Forrás: saját szerkesztés

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

A nitroglicerín (glicerín-trinitrát) alkalmazásával kapcsolatban hosszú ideje állnak rendelkezésre tapasztalatok. A glicerín-trinitrát hatására a perifériás artériák és a vénák dilatálnak, amelyek tágulata a vénás kapacitás növekedéséhez, ezáltal a szívhez történő vénás visszaáramlás (preload) mérséklődéséhez, a kamrai térfogat és a töltőnyomás csökkenéséhez vezet. Az artériákra és az arteriolákra kifejtett vazodilatátor hatás következtében a perifériás vaszkuláris rezisztencia is csökken (afterload), amely tovább mérsékli a szív munkáját, csökken a myocardium energia- és oxigénigénye.¹ Vérlemezke gátló, antitrombotikus hatással bír, a transzdermális nitroglicerín anginás betegek esetében gátolta a vérlemezke aggregációt.¹⁸

A tartós hatású nitrátok hatásosságát a nitráttolerancia kialakulása gátolhatja. A hatóanyag intermittáló alkalmazása, amely egy 12-14 órás nitrátmentes időszakot takar, csökkenthető a tolerancia kialakulás.

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 támogatási kérelem megfelelő szakaszában a Kérelmező a szívelégtelenség kezelésében alkalmazott nitrátok költséghatékonyságának részletes vizsgálatától azok alapvető gyógyszer jellege miatt tekint el. A Kérelmező az egészség-gazdaságtani szempontok további tárgyalásakor naív becslések alapján az áremelés mellett is kedvező költséghatékonyságot vár a Nitromint tapasztalásai alapján.

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.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A Kérelmező a támogatási kérelemben bemutatott összefoglaló adatait a nyilvános finanszírozói gyógyszeradatbázisból és forgalmi adatokból származtatta.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező az áremelésre vonatkozó támogatási kérelmének eredményeit nem számszerűsítette az egyes termékeire vonatkozóan. A Kérelmező az áremelés indokaiként az alapanyag-, logisztikai- energia- és csomagolási költségek emelkedését, a szerializációs követelményeket, emelkedő adóterheket és a csökkenő listaárakat jelölte meg.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítő számításokat végzett a kérelmezett áremelés interpretációjához, melyeket az 1. táblázat foglal össze.

1. táblázat: A Nitromint tapaszok jelenlegi és kérelmezett termelői árai (Ft)

	Termelői ár (jelenlegi)	Termelői ár (kérelmezett)	Áremelés mértéke a jelenlegi termelői árhoz képest (Ft, %)
NITROMINT® 5 mg/24 óra transzdermális tapasz (gliceril-trinitrát) 30x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
NITROMINT® 10 mg/24 óra transzdermális tapasz (gliceril-trinitrát) 30x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a szerializációval kapcsolatos kritériumok minden gyógyszerpiaci szereplő felé egységes elvárásként jelennek meg, annak múltbeli költségeinek áthárítása az adófizetőkre, illetve a betegeknek nem fogadható el az áremelés indokaként. Ugyan nem világos, hogy melyik adónemre vonatkozik, de a fenti okból ugyancsak nem méltányolható az emelkedő adóterhek miatti áremelés, ugyanis ez a gyártó adóterheinek áthárítását jelenti az adófizetőkre, illetve a betegeknek.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképp megjegyzi, hogy a gliceril-trinitrát hatóanyag gyártási költségeinek emelkedése nem vehető figyelembe az áremelés indokaként arra tekintettel, hogy a hatóanyag egyéb, jelen indikációban alkalmazott formulációinak (azaz a retard tabletta) készítményére nem érkezett áremelésre irányuló kérelem.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Kérelmező által benyújtott áremelési kérelem időzítése és a versenytárs termék piacról történő kivonulása között függetlenség vélelmezhető (ellenkező esetben felmerülne a gazdasági erőfölénnyel történő visszaélés, pontosabban kizsákmányoló árképzési stratégia alkalmazása). Feltételezve, hogy a Kérelmező az áremelést a versenytárs termék támogatotti körben való jelenléte mellett is végrehajtotta volna, úgy vélelmezhető, hogy a jelen kérelem keretében megtett árajánlat kialakítása során a jelenlegi piaci részesedését vette figyelembe a transzdermális gliceril-trinitrát tapaszok piacán. A gyártás gazdaságosságának érdekében megtett áremelés a várható forgalombővülés figyelembevételével így alacsonyabb lehet, mint a Kérelmező által javasolt XX%-os termelőiár-arányos áremelés.

A fentiek miatt a Főosztály a Nitromint áremelést követően kialakítandó árszintjéhez azt javasolja, hogy a Finanszírozó a Kérelmező által kért áremelést csak a Nitromint piaci részesedésének mértékéig vegye figyelembe; a Nitroderm piaci részesedésének mértékében pedig ne vegyen figyelembe az áremelést. Ennek számszerűsítéséhez a kért áremelést a 2. táblázatban látható 2021. május - 2022. április közötti betegszámokból képzett arányokkal súlyozva XXX%-ot kapunk:

$$(Nitroderm_{\text{piaci részesedés}} * 0\% \text{ áremelés}) + (Nitromint_{\text{piaci részesedés}} * XX\% \text{ áremelés}) \\ (63,88\% * 0\% \text{ áremelés}) + (36,11\% * XX\% \text{ áremelés}) = XX,XX\%$$

A fenti számítás alapján a javasolt termelői árszintek a NITROMINT® 5 mg/24 óra transzdermális tapasz (gliceril-trinitrát) 30x esetén XXX Ft, a NITROMINT® 10 mg/24 óra transzdermális tapasz (gliceril-trinitrát) 30x esetén XXX Ft lennének.

4.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A benyújtott dokumentáció legfőbb limitációja, hogy az nem tartalmazott az áremelésre fókuszáló egészség-gazdaságtani elemzést; a dokumentáció csak naív becslések bemutatására szorítkozott.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A Kérelmező várakozásai alapján a Nitromint tapaszokkal összesen évi 60 000 beteg kezelése várt, feltételezve, hogy a jelenleg Nitroderm tapaszokkal kezelt betegek egy része egyéb kardiológiai kezelésre vált (pl. ACEI, ARB, kalcium-csatorna gátló).

A **Technológia-értékelő Főosztály** kiegészítő kimutatást készített a NEAK publikus gyógyszerforgalmi adatai alapján, melyet a 2. táblázat mutat. Az adatok alapján az elmúlt egy évben a piac 36% -át eddig is a Nitromint márkanévű gyógyszerekkel látta el a forgalomba hozatali engedély jogosultja. A Főosztály becslése alapján a Nitroderm tapaszok társadalombiztosítási támogatásának törlésével a Nitrominttel újonnan kezelésbe vonható betegszám elvi maximuma évi 40 ezer főre tehető.

2. táblázat: A Nitromint és Nitroderm márkanévű transzdermális tapaszok betegforgalma (fő)

Márkanév	Adagolási mód	Betegszám (202204)	Betegszám (202105_202204_MAT)
NITRODERM	transzdermális	16 138	39 527
NITROMINT	transzdermális	8 901	22 349
NITROMINT	per os (tabletta)	30 385	65 739

Forrás: TEF saját összeállítás publikus gyógyszerforgalmi adatok alapján

A **Technológia-értékelő Főosztály** kiegészítésképp megjegyzi, hogy a gliceril-trinitrát tartalmú transzdermális tapaszok, retard tabletták és tabletták, illetve az izoszorbid-mononitrát tabletták piacának DOT forgalma az elmúlt 4 teljes naptári évben csökkenő trendet mutatott, éves átlagban 8 % körüli csökkenési ütemmel. Emiatt a piacon végrehajtott áremelés egy összességében csökkenő volumenű piac értékét emelné meg.

3. táblázat: A glicerín-trinitrát tartalmú transzdermális tapaszok, retard tabletták és tabletták, illetve izoszorbid-mononitrát tabletták DOT forgalma (nap)

	2018	2019	2020	2021
Transzdermális tapasz	17 580 070	16 281 990	15 530 130	13 680 573
Retard tabletta	22 560 991	20 792 883	19 731 745	17 147 844
Tabletta (glicerín-trinitrát)	212 566	5 304	-	-
Tabletta (izoszorbid-mononitrát)	23 362 855	21 413 693	20 379 219	18 221 752

Forrás: TéF saját összeállítás publikus gyógyszerforgalmi adatok alapján

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképp megjegyzi, hogy a Nitromint tapasz várhatóan emelkedő forgalma a gyártás méretgazdaságosságát javítja, ami felveti, hogy alacsonyabb mértékű áremeléssel is biztosítható lenne a gazdaságos gyártás.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező az elemzésben szereplő gyógyszerek árszintjeinek alakulását nem mutatta be. A kérelem alapján a Főosztály kiegészítő kimutatást készített, melyet a 4. táblázat foglal össze. A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a publikus gyógyszerterörzs, illetve a Kérelmező saját becslései.

4. táblázat: A Nitromint tapaszok és retard tabletta árai

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK
NITROMINT® 5 mg/24 óra transzdermális tapasz (gliceril-trinitrát) 30x, jelenlegi ár*	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
NITROMINT® 10 mg/24 óra transzdermális tapasz (gliceril-trinitrát) 30x, jelenlegi ár*	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
NITROMINT 2,6 mg retard tabletta (glicerín-trinitrát) 60x, jelenlegi ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
NITROMINT® 5 mg/24 óra transzdermális tapasz (gliceril-trinitrát) 30x, kérelmezett ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
NITROMINT® 10 mg/24 óra transzdermális tapasz (gliceril-trinitrát) 30x, kérelmezett ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján. * HFIX figyelembe vételével

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a támogatási technika okán az áremelés a betegek által fizetendő térítési díjak értékei változnak. A hatóanyag alapú fixesítés kivezetésével az áremelkedés ellenére a térítési díjak kismértékben csökkennek az eddig is Nitromint tapasszal kezelt betegkör számára, ugyanakkor a korábban Nitroderm tapaszt használó betegkör számára arányában jelentős (a kért áremelés ütemét meghaladó, érdemi) emelkedés várható.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképp megjegyzi, hogy a Nitroderm forgalmazásának felfüggesztésével a gliceril-trinitrát tartalmú transzdermális tapaszok társadalombiztosítási támogatásban részesülő piacán eladói monopólium alakul ki. Ez az ellátásbiztonságra nézve, illetve a jövőbeli áremelési kérelmekre nézve finanszírozási kockázatot jelent a hazai egészségügyi rendszerben. Adott mértékű áremelés elfogadásával ugyanakkor új eladók belépése is elképzelhető a piacra, amivel javulhat az ellátásbiztonság, illetve versengő piac alakulhat ki.

5.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a versenytárs Nitroderm kivonulását és a Nitromint egyedüli elérhetőségét figyelembe véve 100%-os piaci részesedést vár a gliceril-trinitrát transzdermális tapaszok piacán. Az áremelkedés jelentette többlet-támogatási áramlás mértéke a Kérelmezői becslések alapján XXX Ft és XXX Ft közé tehető.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképp számításokat végzett az áremelés kasszahatásának nagyságára vonatkozóan (5. táblázat). A piac nagyságát a 2021. évi tapasztalati DOT forgalom alapján határoztuk meg, az 5 mg-os és a 10 mg-os hatáserősségek közötti megoszlást a publikus forgalmi kimutatások alapján állandónak tekintve (74,78%-ban az 5 mg-os hatáserősség, 25,22%-ban a 10 mg-os hatáserősség esetén). A bruttó támogatási áramlás mértéke áremelés nélkül XXX Ft körül alakul, a Kérelmező által kért áremeléssel pedig XXX Ft lenne, összesen XXX Ft körüli nettó támogatási áramlást eredményezve az áremelés következtében. A Főosztály a 4.3 fejezetben bemutatott mértékű, javasolt áremeléssel is elvégezte a kasszahatás becslését, mely alapján az áremelés miatt keletkező nettó kasszahatás XXX Ft körüli lenne.

5. táblázat: A Nitromint áremelési kérelmének kasszahatása

	Y1	Y2	Y3	Y4
Éves becsült kezelt betegek száma	60 000 fő / év			
Becsült DOT forgalom (60 000 fő *365 nap)	21 900 000 nap / év			
Tapasztalati DOT forgalom, teljes transzdermális gliceril-trinitrát (NEAK Gyógyszerforgalmi adatok, 2021)	13 680 573 nap / év			
Becsült DOT forgalom NITROMINT® 5 mg/24 óra transzdermális tapasz (gliceril-trinitrát) 30x	10 230 333 nap / év			
Becsült DOT forgalom NITROMINT® 10 mg/24 óra transzdermális tapasz (gliceril-trinitrát) 30x	3 450 240 nap / év			
NTK (jelenleg) NITROMINT® 5 mg/24 óra transzdermális tapasz (gliceril-trinitrát) 30x	XXX Ft / nap			
NTK (jelenleg) NITROMINT® 10 mg/24 óra transzdermális tapasz (gliceril-trinitrát) 30x	XXX Ft / nap			
NTK (áremelés után) NITROMINT® 5 mg/24 óra transzdermális tapasz (gliceril-trinitrát) 30x	XXX Ft / nap			
NTK (áremelés után) NITROMINT® 10 mg/24 óra transzdermális tapasz (gliceril-trinitrát) 30x	XXX Ft / nap			
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (áremelés nélkül)	XXX Ft			
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (áremeléssel, +50%)	XXX Ft			

Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (áremeléssel, +18,06%)	XXX Ft
Becsült nettó támogatás-kiáramlás (+50% áremelés mellett)	XXX Ft
Becsült nettó támogatás-kiáramlás (+18,06% áremelés mellett)	XXX Ft

Forrás: Nitromint társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. Orvosszakmai limitációk

A szívelégtelenség kezelésével kapcsolatos, áttekintett irányelvi ajánlásokban a tartós hatású nitrátok közül az izoszorbid-dinitrát hatóanyag szerepel.

6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A benyújtott dokumentáció legfőbb limitációja, hogy az nem tartalmazott az áremelésre fókuszáló egészség-gazdaságtani elemzést; a dokumentáció csak naív becslések bemutatására szorítkozott.

7. Nemzetközi kitekintés

A lekérdezés időpontjában (2022-06-14) a készítménnyel vagy annak hatóanyagával az adott indikációban végzett értékelés nem érhető el.

8. Konklúzió

A glicerín-trinitrát hatóanyag hatásosságával kapcsolatban hosszú időre visszamenőleg állnak rendelkezésre információk, a tartós hatású, transzdermális formuláció évtizedek óta rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel. A készítmény az alkalmazási előírásban részletesen ismertetett adagolási útmutató és óvintézkedések mellett biztonságosan alkalmazható. A tartós hatású glicerín-trinitrát a stabil angina kezeléséről szóló nemzetközi ajánlásokban szerepel.

Tekintettel arra, hogy a kért áremelés túlzó mértékű lehet, a Főosztály a kérelem támogatása esetén az abban szereplőnél alacsonyabb mértékű áremelést javasol, a betegek pénzügyi védelme, illetve a gyártás (forgalombővüléssel együtt járó) javuló méretgazdaságossága miatt. A Főosztály a hatóanyag-árak emelkedését, illetve a szerializációval összefüggő költségek beépítését nem találta megalapozottnak az áremelés indokaként.

Referenciák

¹ OGYÉI Nitromint transzdermális tapasz alkalmazási előírás:

https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=12588

² Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, et al., ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, 2021;, ehab368, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

³ Colucci WS. Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults. Literature review current through: May 2021. Last updated: Jul 24, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-in-adults> [2021-09-06]

⁴ Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013 Oct 15;128(16):e240-327.

⁵ Vasan RS, Wilson PWF. Epidemiology and causes of heart failure. Literature review current through: May 2021. Last updated: May 05, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-causes-of-heart-failure> [2021-06-25]

⁶ Tomcsányi J, Tóth E. Szívelégtelenség epidemiológiája és terápiája Magyarországon a XXI. század elején. Cardiologia Hungarica. 2012 (42) 3:155-162.

⁷ Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb 16;77(6):772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.

⁸ 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet a finanszírozási eljárásrendekről: 25. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez A stabil angina pectoris diagnosztikájának és terápiájának finanszírozási eljárásrendje <https://njt.hu/jogszabaly/2010-31-20-0B>

⁹ Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: Circulation. 2022 May 3;145(18):e1033. PMID: 35363499.

¹⁰ McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, Mielniczuk L, Moe GW, O'Meara E, Swiggum E, Toma M, Zieroth S, Anderson K, Bray SA, Clarke B, Cohen-Solal A, D'Astous M, Davis M, De S, Grant ADM, Grzeslo A, Heshka J, Keen S, Kouz S, Lee D, Masoudi FA, McKelvie R, Parent MC, Poon S, Rajda M, Sharma A, Siatecki K, Storm K, Sussex B, Van Spall H, Yip AMC. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Can J Cardiol. 2021 Apr;37(4):531-546. doi: 10.1016/j.cjca.2021.01.017. PMID: 33827756.

¹¹ Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4242. PMID: 31504439.

-
- ¹² Mancini GB, Gosselin G, Chow B, Kostuk W, Stone J, Yvorchuk KJ, Abramson BL, Cartier R, Huckell V, Tardif JC, Connelly K, Ducas J, Farkouh ME, Gupta M, Juneau M, O'Neill B, Raggi P, Teo K, Verma S, Zimmermann R; Canadian Cardiovascular Society. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease. Can J Cardiol. 2014 Aug;30(8):837-49. doi: 10.1016/j.cjca.2014.05.013. Epub 2014 May 28. PMID: 25064578.
- ¹³ NICE guidance: Stable angina: management Clinical guideline [CG126] Published: 23 July 2011 Last updated: 25 August 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126>
- ¹⁴ Management of stable angina Scottish Intercollegiate Guidelines Network guideline 2018 <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-stable-angina/>
- ¹⁵ OGYÉI Nitromint 2,6 mg retard tabletta alkalmazási előírás: https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=12583
- ¹⁶ OGYÉI Olicard retard kemény kapszula alkalmazási előírás: https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=12651
- ¹⁷ OGYÉI Mono Mack Depot 100 mg retard tabletta alkalmazási előírás: https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=12639
- ¹⁸ Kannam JP, Gersh BJ. Nitrates in the management of chronic coronary syndrome© 2022 UpToDate, utoljára frissítve 2021-03-31 <https://www.uptodate.com/contents/nitrates-in-the-management-of-chronic-coronary-syndrome/>