

1. Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető MEDAZEPAM-TEVA 10 mg tabletta 50x készítmény **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga az N05BA03 ATC kódú medazepám, mely **jelenleg támogatott**.

A MEDAZEPAM-TEVA 10 mg tabletta 50x készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül:**

- *Normatív 0%*

A MEDAZEPAM-TEVA 10 mg tabletta 50x készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Szorongások tüneti kezelése.

Pszichoszomatikus betegségek terápiája, amennyiben az organikus ok kizárható.

A medazepam adása csak akkor javasolt, ha a probléma súlyos, vagy ha az állapot rendkívüli szenvedést és nehézségeket okoz a betegnek.”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	MEDAZEPAM-TEVA 10 mg tabletta 50x buboréksomagolásban
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Teva Gyógyszergyár Zrt. 4042 Debrecen, Pallagi út 13.
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-4454/01
Forgalomba hozatal dátuma:	1995.01.11.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	Nincs
Kérelem formai és tartalmi megfelelősége	A kérelem 2022.11.17.-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2023.01.23.-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

A szorongásos állapotok és a pánik kezelésére az alábbi fő hatóanyagcsoportok alkalmazhatók: benzodiazepinek, triciklikus antidepresszánsok (TCA), szelektív szerotonin és noradrenalin felvétel gátlók (SNRI) és szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI) (1. táblázat).

1. táblázat: A szorongás kezelésére alkalmazható hatóanyagok hatásmechanizmus szerinti csoportosítása

Benzodiazepin hatóanyagok:	TCA hatóanyagok:	SNRI hatóanyagok:	SSRI hatóanyagok:
-alprazolam -estazolam -flunitrazepam -clonazepam -clobazam -lormetazepam -lorazepam -nitrazepam -medazepam -temazepam -diazepam -clorazepate -chlórdiazepoxide -flurazepam	-amitriptilin -klomipramin -imipramin -nortriptilin -dibenzepin	-duloxetin -venlafaxin	-szertralin -paroxetin -fluvoxamin -fluoxetin -citalopram -eszitalopram

Forrás: Egészségügyi szakmai irányelv 2017.

A hazai irányelv (érvényes: 2017.10.04. – 2020.10.04.)¹ a pánikbetegség kezelésére elsőként választandóként az SSRI készítményeket javasolja a hatásosság és a kedvező mellékhatásprofil miatt (erős ajánlás). A nagypotenciálú benzodiazepinek (alprazolám, clonazepam, lorazepam) gyors hatásuk miatt alkalmazhatók pánikrohamban és az SSRI terápia kiegészítésére (feltételes ajánlás).

3. Táblázat: A pánikbetegség gyógyszeres kezelésének összefoglalása

Első vonalban választandó szerek	citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, venlafaxin
Második vonalban választandó szerek	alprazolam, clomipramin, clonazepam, diazepam, imipramin, lorazepam, mirtazapin,
Harmadik vonalban választandó szerek	bupropion sr, duloxetine, milnacipran, moclobemid, olanzapin, quetiapin, risperidon, valproát
Nem ajánlott szerek	buspiron, propranolol, trazodon

Forrás: 2017-es hazai irányelv

A német 2021-es irányelv² nem javasolja a benzodiazepinek alkalmazását a visszaélési potenciáljuk miatt, annak ellenére, hogy a szorongás kezelésében nagyfokú hatékonyságuk van. Azonban kivételes esetekben (pl. súlyos szívbetegség, öngyilkossági hajlam, a szokásos gyógyszerek ellenjavallatai és egyéb állapotok), a benzodiazepinek korlátozott ideig alkalmazhatók a kockázatok és előnyök gondos mérlegelése után.

1. ábra A német irányelv fokozatos gyógyszeres kezelési terv

Table 5 Stepwise plan for drug treatment if the initial standard drug treatment was not effective or poorly tolerated (modified from [12])

Switch from one standard drug to another	Switch from one SSRI to another Switch from an SSRI to an SNRI, or vice versa Switch to a TCA Switch to pregabalin (only in GAD) or combination of SSRIs/SNRIs plus pregabalin	
Switch to non-standard drugs		
Switch to a drug that is approved for other anxiety disorders	Switch to pregabalin Switch to moclobemide, opipramol, or hydroxyzine Switch to a benzodiazepine (only in rare cases, when clinically justified)	
Switch to a drug (or drug combination) that is not approved for the anxiety disorder in question but has been found effective in RCTs	Panic disorder	Mirtazapine, quetiapine, phenelzine
	GAD	Quetiapine In refractory cases, addition of risperidone or olanzapine to treatment with an antidepressant
Switch to a drug (or drug combination) that has been found effective in open studies	Social phobia	Mirtazapine, gabapentin, pregabalin, olanzapine
	Panic disorder	Combined SSRI and TCA, olanzapine monotherapy, combined SSRI and olanzapine or a TCA, addition of pindolol to an SSRI, combined valproate and clonazepam In refractory cases, open studies have documented the efficacy of olanzapine and of the addition of fluoxetine to a TCA, of a TCA to fluoxetine, and of olanzapine to an SSRI
	GAD	Ziprasidone
	Social phobia	Tranylcypromine; in refractory cases, addition of buspiron to an SSRI

Forrás: Bandelow et al. 2021.

A generalizált szorongásos zavarok (GAD) klinikai gyakorlatának egy amerikai összefoglaló közleményben megjelent értékelése alapján³ a felnőtteknek farmakoterápiás kezelésként elsővonalban az SSRI-ket és SNRI-ket, másodvonalban pedig a benzodiazepineket ajánlják.

Az ausztrál és új-zélandi 2018-as irányelv szerint⁴ a benzodiazepinek ugyanolyan hatékonyak a pánikbetegség kezelésében, mint az SSRI-k, de a visszaesés és a kezelés abbahagyásának jelentős kockázatnövekedésével járnak (level of evidence I).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A publikus gyógyszertörzs⁵ alapján támogatásban lévő benzodiazepin hatóanyagok (ATC: N05BA**):

- clobazam
Normatív 0%
EÜ 90 5/a1: Epilepszia
EÜ 90 7/a1: Hangulatzavarok, neurotikus, stresszhez társuló és szomatoform rendellenességek, valamint bulimia nervosa diagnózisa esetén, de kizárólag az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatokban.
- alprazolam
Normatív 0%
EÜ 90 7/a1
- medazepam
Normatív 0%

A MEDAZEPAM-TEVA gyógyszerkészítmény támogatásból való esetleges kivonása esetén az alprazolam és clobazam benzodiazepin tartalmú gyógyszerkészítmények maradnának terápiás alternatívaként. Emellett nem teljeskörű terápiás lehetőségként érdemes kiemelni az SSRI/SNRI hatóanyagokat, valamint a TCA hatóanyagokat.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy hazánkban forgalomba hozatali engedéllyel bír a Rudotel 10 mg tableta is, melynek hatóanyaga szintén a medazepam, azonban nem támogatott készítmény, publikus ára magasabb a MEDAZEPAM-TEVA készítmény áránál.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

A kérelem tárgya a MEDAZEPAM-TEVA készítmény áremelése, mely az orvosi gyakorlatban hosszú ideje alkalmazott, anxiolitikus hatású medazepam hatóanyagot tartalmazza. A pivotális klinikai vizsgálat nem azonosítható, a készítmény engedélyezése generikus jogalapon történt.

A medazepam hatóanyag külön nem szerepel a nemzetközi és a hazai szakmai irányelvek ajánlásaiban, a benzodiazepinekről mint hatóanyagcsoportról szólnak az ajánlások.

1) A kérelmezett gyógyszer ismertetése a készítmény alkalmazási előírása alapján

Hatóanyag: medazepam

Farmakoterápiás csoport: anxiolyticum

Terápiás javallatok: Szorongások tüneti kezelése.

Pszichoszomatikus betegségek terápiája, amennyiben az organikus ok kizárható

A medazepam adása csak akkor javasolt, ha a probléma súlyos, vagy ha az állapot rendkívüli szenvedést és nehézségeket okoz a betegnek.

Adagolás/dozírozás: A kezelés időtartama a lehető legrövidebb legyen. A beteg állapotát rendszeresen fel kell mérni és értékelni kell, hogy szükség van-e a kezelés folytatására, különösen akkor, ha a beteg tünetmentes. A kezelés teljes időtartama, beleértve az adag fokozatos megvonását, ne haladja meg a 8 – 12 hetet. Bizonyos esetekben hosszabb kezelésre lehet szükség, erre azonban nem kerülhet sor addig, amíg a beteg állapotát ismételten nem értékeli.

A kezelés a legkisebb hatásos dózissal, a tünetek megszűnésének kezdetéig történjen.

Szokásos adagja felnőtteknek: naponta 2 db tabletta (20 mg) a következő elosztásban: reggel 1/2 db, délben 1/2 db, este 1 db tabletta.

Hatásmechanizmus: A medazepam az 1,4-benzodiazepinek csoportjába tartozó pszichotrop anyag, melynek támadáspontja a gamma-aminovajsav (GABA) transzmissziós rendszer. A specifikus benzodiazepin-receptorokhoz (BZD-receptorok) alacsony-közepes aktivitással kötődik. A központi idegrendszer benzodiazepin receptorai szoros funkcionális kapcsolatban állnak a GABAerg transzmitter rendszer receptoraival. A benzodiazepin receptorokhoz való kötődést követően a medazepam erősíti a GABAerg átvitelgátló hatását. Fokozza a GABA gátló hatását a limbikus rendszerben és a subcorticalis területeken. Anxiolitikus hatása révén csökkenti a szorongást, oldja az emocionális feszültséget, nyugtalanságot, megszünteti a kóros pszichés állapot következtében kialakult vegetatív zavarokat. Szedatív és izomrelaxáló hatása gyenge, ezért nappali anxiolitikumként alkalmazható. Emellett gyenge hipnotikus hatása is van. Magasabb dózisokban az izomtónust csökkentő és antikonvulzív hatással is rendelkezik.

Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagával vagy egyéb benzodiazepinekkel és származékaikkal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység,

- myasthenia gravis,
- súlyos légzési elégtelenség
- alvási apnoe szindróma
- súlyos májkárosodás

Biztonságossági profil: gyakori idegrendszeri betegségek és tünetek: szédülés, fejfájás, ataxia, gyakori pszichiátriai kórképek: nappali szedáció, amely fáradékonyság

(aluszékonyság, meghosszabbodott reakcióidő, bágyadtság, kábultság), anterográdné, amnézia, zavartság formájában nyilvánul meg. Az esti gyógyszerelést követő reggelen maradványhatások (koncentrációs zavarok, fáradtság).

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A kérelem a *MEDAZEPAM-TEVA 10 mg tabletta 50x* áremelésére irányul. Ennek során a készítmény termelői ára XXX forintról XXX forintra emelkedne, ami XXX%-os áremelést jelent.

Ezt a Kérelmező azzal indokolja, hogy a termék gyártása jelenleg nem gazdaságos, ezért kérelmezik a készítmény áremelését.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképpen megjegyzi, hogy a Kérelmező az áremelést és annak mértékét nem indokolta meg részletesen, háttérszámításokkal nem támasztotta alá.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A Kérelmező az elemzését a publikusan elérhető áradatakra és alkalmazási előírásokra alapozza.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező egy trendszámítást mutat be, amely során megbecsülte a 2022-re és 2023-ra a feltételezhető dobozforgalmat a közgyógyellátásban, ami alapján kalkulál a várható többlet-támogatáskiáramlással. A Kérelmező a trendszámítás során a medazepam piac csökkenését várja az előző 3 év (2021, 2020, 2019) dobozforgalmi adatai alapján közgyógyellátás jogcímen. A trendszámítás eredményeként a Kérelmező azt feltételezi, hogy 2022-ben a 28 343 doboz lesz a medazepam dobozforgalma, 2023-ban pedig 25 213 doboz. A kalkulációk alapján 2023-ban a kérelmezett ár és a becsült forgalom alapján közgyógyellátás jogcímen történő többlet-támogatáskiáramlás XXX Ft lenne.

2. táblázat: A MEDAZEPAM-TEVA készítmény forgalmi változása

Év	Dobozszám (közgyógyellátás)	Dobozszám (normatív)	Jelenlegi bruttó fogyasztói áron	Kérelmezett bruttó fogyasztói áron
2018	38 265	3 203	XXX Ft	
2019	37 277	3 867	XXX Ft	
2020	35 234	4 505	XXX Ft	
2021	31 017	5 127	XXX Ft	
2022*	28 343	5 759***	XXX Ft	
2023**	25 213	6 390***	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: A Kérelmező által benyújtott kérelem alapján saját szerkesztés

*A Kérelmező által kalkulált 2022-es dobozforgalom

** A Kérelmező által elvégzett trendszámítás alapján

*** A TéF által elvégzett trendszámítás alapján

Továbbá a Kérelmező megjegyezte, hogy jelenleg nincs másik támogatott medazepam hatóanyag tartalmú készítmény, ami a közgyógyellátásban a betegek számára rendelkezésre állhatna. A termék forgalmi változását nem feltételezi ezáltal, ugyanis a szintén medazepam hatóanyag tartalmú Rudotel termelői ára (XXX Ft) XXX%-al magasabb a MEDAZEPAM-TEVA kérelmezett termelői áránál.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképpen megjegyzi, hogy a Kérelmező által említett Rudotel készítmény a MEDAZEPAM-TEVA mellett az egyetlen Magyarországon forgalomban lévő medazepam hatóanyagú készítmény. Továbbá a Rudotel termelői ára a Kérelmező állításával szemben feltételezhetően magasabb. (lásd 3. táblázat)

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi továbbá, hogy az áremelési kérelem támogatásával a normatív 0%-os támogatási technika miatt a betegterhek emelkedése várható tekintettel arra, hogy a térítési díjak a jelenlegi XXX Ft-ról XXX Ft-ra nőnek dobozonként (XXX Ft-tal), valamint az elmúlt évek alapján normatív jogcímen a MEDAZEPAM-TEVA folyamatosan növekvő dobozforgalma miatt.

4.4.Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja a Kérelmező az áremelés indoklásában a kérelmezett áremelést és annak mértékét semmilyen jellegű konkrét indoklással és evidenciákkal nem támasztotta alá.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1.Becsült betegszám

A Kérelmező a beadványban a betegszámot nem ismertette, azonban 2022-re 28 343 db, 2023-ra pedig 25 213 db dobozforgalmat becsült.

A Technológia-értékelő főosztály kiegészítésképp megjegyzi, hogy a területi megoszlás szerint közgyógyellátásban Szabolcs-Szatmár-Bereg (6764 doboz) megyében volt a legmagasabb a medazepam forgalma, míg normatív jogcímen pedig Békés megyében (5027 doboz). A közgyógyellátásra kiváltott forgalomhoz képest a normatív jogcímen kiváltott dobozforgalom jóval egyenetlenebb eloszlást követ: míg 2021-ben a közgyógyellátás jogcím keretében kiváltott forgalom szerinti második és harmadik legnagyobb forgalmú megye esetén 4 701 és 2 969 doboz fogyott, addig normatív jogcím esetén ezek a számok 26 és 18 doboz voltak. A jogcímekre jelentett forgalom esetén a trend 2020-ban is megfigyelhető volt. A jelenségre a Technológia-értékelő Főosztály az értékelés lezárásának időpontjáig nem talált magyarázatot; munkatársi kapcsolatban bevonta az Intézet Tisztigógyszerészeti Főosztályát,

illetve a NEAK Ártámogatási Főosztályát, illetve annak Ellátási és Koordinációs Főosztályát (I.) is.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A 3. táblázat jelenleg támogatásban lévő MEDAZEPAM-TEVA és a nem támogatott medazepam hatóanyag tartalmú Rudotel termékek árait ismerteti.

3. táblázat: A Magyarországon forgalomba lévő medazepam hatóanyagú készítmények árai

Készítmény	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár
MEDAZEPAM-TEVA 10 mg tabletta 50x (jelenlegi)	XXX Ft	XXX Ft
MEDAZEPAM-TEVA 10 mg tabletta 50x (kérelmezett)	XXX Ft	XXX Ft
RUDOTEL 10 mg tabletta 50x	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: A Kérelmező által beadott Kérelem, valamint publikus források alapján saját szerkesztés

Jelenlegi és kérelmezett áron is a MEDAZEPAM-TEVA a legalacsonyabb egységárú készítmény. A Medazepam-TEVA kérelmezett ára XXX%-al olcsóbb mint a Rudotel gyógyszerkészítmény.

5.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező értékelése alapján az áremelés költségvetési hatása és az egészség-gazdaságtani elemzése egybevágh.

A Kérelmező a 2023-as dobozforgalmat 25 213 db-ra becsülte, amely az áremelést elfogadó döntés után XXX Ft többlet kiáramlást eredményezne a finanszírozó számára.

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.

A TéF megjegyzi, hogy a kérelmezett készítményt felhasználó betegkör sérülékeny, mivel meglehetősen nagy a közgyógyellátásra fordítható személyes kereten keresztüli gyógyszerfelhasználás, valamint ezen betegcsoportban tisztázatlan a rendszeres pszichiátriai kontroll megvalósulása is.

A medazepam készítményt érintő hiányjelenség az OGYÉI honlapján elérhető információk szerint nem áll fenn, kontingens engedély az elmúlt két évben nem került kiadásra.

6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani értékelés legfontosabb limitációja, hogy az áremelés a betegek által fizetett térítési díjat közvetlenül érinti, továbbá a közgyógyellátásra fordítható személyes keret csökken.

A kérelmezett gyógyszer forgalma – a támogatás jogcímének megfelelő bontásban – szélsőségesen eltérő mintázatot mutat. Míg a közgyógyellátás keretében kiváltott dobozforgalom földrajzi eloszlása néhány nagyobb forgalmat jelentő megye között egyenletesebben oszlik el, addig a normatív jogcímen kiváltott forgalom szélsőségesen koncentrálódik Békés megyére. A jelenségre a Technológia-értékelő Főosztály nem talált egyértelmű magyarázatot. Az azonosított limitáció a szakvéleményben szereplő következtetéseket nem befolyásolja, de felveti, hogy a helyzet tisztázásához társhatóságok bevonása is szükséges lehet.

7. Nemzetközi kitekintés

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

8. Konklúzió

A készítmény alkalmazásával kapcsolatban jelentős klinikai tapasztalat áll rendelkezésre, továbbá az indikációs körben annak hatásossága megfelelő tudományos bizonyítékokkal alátámasztott, ugyanakkor abúzuspotenciálja miatt az ajánlások már nem első választandó kezelésként jelölik meg.

A benyújtott társadalombiztosítási támogatási kérelem áremelésre irányul. A kérelem támogatása a technológia hatásosságának tekintetében nem jelentene változást. A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a MEDAZEPAM-TEVA készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. A kérelem támogatása a finanszírozó számára nem jelent többlet-támogatáskiáramlást, ugyanakkor az áremelés a betegek által fizetett térítési díjat jelentősen növeli, továbbá a közgyógyellátásra fordítható személyes keret csökken.

A Kérelmező a MEDAZEPAM-TEVA készítmény XXX%-os áremelését a készítmény nem gazdaságos gyártásával indokolta, azonban ezt a kijelentését nem részletezte és evidenciákkal nem támasztotta alá. Az áremelési kérelem megalapozottságát megkérdőjelezi, illetve annak elbírálását jelentős mértékben nehezíti, hogy a Kérelmező nem mutatta be az áremelés részletes indokát, illetve 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.

Referenciák

¹ Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM Egészségügyi szakmai irányelv – A pánikbetegségről, Érvényesség időtartama: 2017.10.04. – 2020.10.04. <https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index>

² The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision, Borwin Bandelow, Antonia M. Werner, Ina Kopp, Sebastian Rudolf, Jörg Wiltink, Manfred E. Beutel, European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (2022) 272:571–582 <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01324-1> Received: 18 May 2021 / Accepted: 27 August 2021 / Published online: 5 October 2021

³ Clinical Practice Review for GAD, GAD Clinical Practice Review Task Force: Mark Powers, PhD, The University of Texas at Austin – Chair, Eni Becker, PhD, Radboud University Nijmegen, Jack Gorman, MD, Franklin Behavioral Health Consultants, Debra Kissen, PhD, Light on Anxiety Treatment Center of Chicago, Jasper Smits, PhD, The University of Texas at Austin, July 2, 2015 (revised) <https://adaa.org/resources-professionals/practice-guidelines-gad>

⁴ Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder, Gavin Andrews, Caroline Bell, Philip Boyce, Christopher Gale, Lisa Lampe, Omar Marwat, Ronald Rapee and Gregory Wilkins, Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 2018, Vol. 52(12) 1109–1172 DOI: 10.1177/0004867418799453

⁵ PUPHA_GYOGYSZER_LAKOSSAGI_20221201_v3
http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdó_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html