
Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Mydeton 150 mg filmdoboz 30x készítmény áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga a **M03BX04** ATC kódú **tolperizon-hidroklorid**, mely **jelenleg támogatott**.

A **Mydeton 150 mg filmdoboz 30x készítmény jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül:**

Normatív 25 %

Emelt indikációhoz kötött támogatás 70% (EÜ 70% 16. indikációs pont)

Az EÜ70 16. ponton támogatott indikációk:

- *Amyotrophias lateralsclerosis (ALS)*
- *Paralysis spinalis spastica*
- *Spasticus tetraplegia*
- *Sclerosis multiplex*
- *Stroke után (centrális izomtónus-fokozódással járó állapotokban)*

A **Mydeton 150 mg filmdoboz 30x készítmény** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Spaszticitás tüneti kezelése felnőttekben stroke-ot követő állapotban.”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Mydeton 150 mg filmtabletta 30x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Richter Gedeon Nyrt.
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-3282/03
Forgalomba hozatal dátuma:	1997. 09. 08.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	1997. 09. 08.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	TK, Jogalap: Önálló teljes
A készítmény speciális jellemzője:	Nincs
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2021.03.29.-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2021.05.11.-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 nem gyógyszeres terápia részét képezik a fizikális terápia és a transzkután elektromos idegstimuláció (TENS).

A betegek gyógyszeres kezelése szükséges, amennyiben a konzervatív kezelés nem vezet a spaszticitás súlyosságának csökkenéséhez. A rendelkezésre álló hatóanyagok támadáspont szerint csoportosítva lehetnek a központi idegrendszerre, illetve közvetlenül az izmokra ható szerek. Alkalmazásuk szerint megkülönböztetünk direkt a központi idegrendszerbe jutatott (intratechalis injekció), vagy orálisan alkalmazott készítményeket. A lépcsőzetesen felépített terápia során elsőként az orális izomrelaxánsok alkalmazása javasolt. A választható hatóanyagok az orális baclofen, tizanidine, dantrolen, benzodiazepin, vagy tolperizon. Benzodiazepinek alkalmazása stroke-ot követően kevésbé javasolt. A tizanidine és a baclofen hatékony, gyakran alkalmazott gyógyszerek, azonban jelentős központi idegrendszeri depressziót okozhatnak, ami aluszékonysághoz, fáradtsághoz, szedációhoz vezethet. A tolperizon ugyanakkor eltérő hatásmechanizmusának köszönhetően nem okoz szedációt, azonban hatékonyan csökkenti az izomspazmust. Orális hatóanyagokkal nem kezelhető esetben alkalmazható lokális botulinum toxin, vagy hemiplégiával járó spaszticitás esetén intratechalis baclofen injekció.

Nemzetközi irányelvek ajánlásai

Az **AHA/ASA** (American Heart Association/American Stroke Association) 2017-es irányelve alapján az indikációban az orálisan alkalmazott szerek (pl.: baclofen, dantrolen-nátrium, tizanidine) csak mérsékelten hatásosak a spaszticitás tüneteinek csökkentésében, illetve a dózis-limitáló mellékhatásaik, mint a fáradtság és letargia, meglehetősen gyakoriak (A-szintű evidencia alapján II/a kategóriájú ajánlás). A tolperizon nincs forgalomban az Egyesült Államokban, így az irányelv a hatóanyagot nem említi az orális terápiák között.

Az **ESO** (European Stroke Organisation) irányelve alapján stroke-ot követően a fájdalom és spaszticitás kezelésében mellékhatásaik miatt az orális szerek használata korlátozott. Az ajánlásnak megfelelően a post-stroke spaszticitás kezelésében megfontolandó a botulinum toxin alkalmazása, de a funkcionalitás tekintetében elérhető előny bizonytalan. *(III. Oszályú evidencia alapján 'B' szintű ajánlás)*

Az ESO irányelv nem nevez meg orálisan alkalmazott hatóanyagokat, illetve nem tartalmaz az orális szerek használatára vonatkozó ajánlást.

Spaszticitásban alkalmazható centrális támadáspontú izomrelaxánsok:

- baclofen
- diazepam

-
- tizanidin
 - tolperizon
 - carisoprodol
 - meprobamat

A fokozott izomtónus csökkentésére használható egyéb szerek:

- dantrolen
- botulinum-toxin

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Az indikációban jelenleg érvényes hazai szakmai irányelv és finanszírozási algoritmus nem áll rendelkezésre.

Az **Egészségügyi Minisztérium** „A Stroke rehabilitációs ellátásról (felnőtt)” című, 2013.06.30-ig érvényben lévő szakmai irányelve az alábbi szakmai ajánlásokat tartalmazza a stroke utáni spaszticitás kezelésére vonatkozóan:

1. Ajánlott, hogy a spaszticitás és a kontraktúrák antispasztikus pozicionálással, passzív mozgásgyakorlatokkal, nyújtással, sínezéssel, egyre fokozódó korrekciót biztosító sínezéssel vagy korrekciós műtéttel legyenek kezelve. (*'C' szintű ajánlás*)
2. Per os myorelaxansok adása mérlegelendő a spaszticitás miatt, ha az fájdalmat, a bőr nehezített tisztántarthatóságát vagy funkciócsökkenést okoz. (*'B' szintű ajánlás*)
3. Diazepam vagy egyéb benzodiazepin származék adása a stroke utáni helyreállási időszakban nem ajánlott. (*'D' ajánlási kategória*)
4. Botulin toxin vagy fenol/alkohol használata mérlegelendő válogatott esetekben, ha a spaszticitás extrém erős, fájdalmat, a bőr nehezített tisztántarthatóságát vagy funkciócsökkenést okoz. (*'B' szintű ajánlás*)

Hazai közfinanszírozásban elérhető, M03BX ATC kóddal rendelkező terápiás alternatívák a NEAK honlapján elérhető „PUPHA_GYOGYSZER_LAKOSSAGI_20210401_v3” táblázat alapján:

- baclofen
- tolperizon
- tizanidin

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1. A kérelmezett gyógyszer ismertetése

- hatóanyag: tolperizon-hidroklorid
- farmakoterápiás csoport: centrális izomrelaxáns
- hatásmechanizmus: A tolperizon egy centrális támadáspontú harántcsíkolt-izomrelaxáns. Pontos hatásmechanizmusa nem ismert. Nagy affinitással kötődik az idegszövetekhez, és a legnagyobb koncentrációt az agytörzsben, gerincvelőben és perifériás idegekben éri el. A tolperizon legjelentősebb hatása a gerincvelői reflexívek gátlása. Feltehetőleg ez a hatás, a leszálló-gátló pályarendszer gátlásával együtt az, ami a tolperizon terápiás hatékonyságát biztosítja. A tolperizon dózis-függő módon gátolja a feszültségfüggő nátrium-csatornákat és így csökkenti az akciós potenciál amplitúdóját és frekvenciáját (ez a hatás a gerincvelői hátsó szarv neuronjain a legerősebb). Emellett van egy feszültségfüggő kalcium-csatorna gátló hatása is, amely révén csökkenhet a transzmitter felszabadulás a primer afferensekből. Végül, rendelkezik egy gyenge alfa-adrenerg antagonistá és anti-muszkarin hatással is.
 - Felnőttek: A Mydeton filmtablettát a beteg egyéni szükségletének és toleranciájának megfelelően kell beállítani. Az ajánlott dózis naponta 150-450 mg 3 részre elosztva.
 - klinikai vizsgálatokban alkalmazott napi adagolás: 300-900 mg/nap
 - terápia átlagos és medián kezelési ideje:
 - az alkalmazási előírás alapján: az alkalmazási előírás nem közöl a terápia hosszára vonatkozó információt
 - klinikai vizsgálati adatok alapján: 12 hét
- biztonságossági profil: A klinikai vizsgálatok adatai alapján a leggyakrabban érintett szervrendszerek a bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei, általános tünetek, idegrendszeri betegségek és tünetek, valamint emésztőrendszeri betegségek és tünetek.

3.2. Engedélyezés jogalapja

- Önálló teljes beadvány
- Készítmény státusza: TK (törzskönyvezett)

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy 2020. február 20.-án a tolperizon forgalomba hozatali engedély jogosultjai nevében (Richter Gedeon Nyrt. és Meditop Gyógyszeripari Kft.) a Richter Gedeon küldött egy felhívó levelet az OGYÉI számára. A levélben kiemelik, hogy 2013-ban az Európai Unióban a tolperizon-tartalmú gyógyszerek rendelkezését kizárólagosan a **spaszticitás tüneti kezelése felnőtteknél, stroke-ot követő állapotban** javallatra korlátozták, mivel egyéb javallatok esetében az alkalmazás előnye nem haladta meg a potenciálisan súlyos túlérzékenységi reakciók kockázatát. A Richter Gedeon

Nyrt. a levélben felhívja a figyelmet, hogy egy közelmúltban végzett gyógyszerhasználati vizsgálatból valamint az indikációsűkítés óta érkezett spontán mellékhatás-bejelentésekből származó adatok alapján azonban a tolperizont továbbra is széles körben rendelik a jelenleg nem engedélyezett, 2013-ban törölt indikációkban.

3.3.A gyógyszer klinikai vizsgálatának, a relatív hatásosság szempontjából releváns és az egészség-gazdaságtani elemzés alapját képező vizsgálatok értékelése

A kérelem tárgya a Mydeton készítmény áremelése, mely az orvosi gyakorlatban hosszú ideje alkalmazott, izomrelaxáns hatású tolperizon hatóanyagot tartalmazza. A pivotális klinikai vizsgálat nem azonosítható, azonban a készítmény engedélyezett indikációs körében számos klinikai vizsgálatból származó eredmény áll rendelkezésre.

A tolperizon hatásosságának és biztonságosságának értékelése cerebrális stroke-ot követő spaszticitásban szenvedő betegek körében: egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálat

A klinikai vizsgálat placebo kontrollált, kettős vak, randomizált vizsgálati elrendezésben történt.

Beteg populáció: 120, 18 és 75 év közötti beteg, tolperizonnal történő kezelésének vizsgálata. Beválogatási kritérium volt, hogy a betegek PSS-el rendelkezzenek, melyet kiváltó stroke minimum 2 hónappal a vizsgálat megkezdése előtt következett be. A PSS súlyossága minimum 2-es kellett, hogy legyen az Ashworth skálán.

Végpontok: A fő vizsgálati végpont az Ashworth skála szerinti súlyossági besorolás változása volt. Tekintettel arra, hogy ezen skála szerinti beosztás jelentős értékelők közti különbségekkel rendelkezik, egy beteg állapotát mindig ugyanaz az értékelő mérte fel, a spaszticitással leg súlyosabban érintett ízületi régióban.

Másodlagos végpont volt a mindennapi tevékenységek elvégzésének képessége (öt pontos, ordinális skálán történt az értékelése). Ezen felül az alsó végtagi spaszticitás felmérése járatesztel, a felső végtagi pedig a könyök kiegyenesítéséhez szükséges erő mérésével történt. Továbbá rögzítésre került a módosított Barthel index is.

Intervenció: A vizsgálatba beválogatott betegek elsőként egy titrálási fázison mentek keresztül, mely 4 és 20 nap közt zajlott. A tolperizon kezdő dózisa 3*2 50mg-os filmtabletta volt. Ezt követően 4-5 naponta történhetett dózismódosítás, 3*3, 3*4 vagy 3*6 filmtablettára, a megfelelő terápiás hatás eléréséig, vagy dózislimitáló toxicitás megjelenéséig. Így a betegek

300-900 mg tolperizon/ nap dózisú kezelésben részesültek. A vizsgálat teljes időtartama 12 hét volt.

Eredmények:

Összesen 43 nő és 77 férfi beteg került randomizálásra a vizsgálat keretein belül, tolperizon vagy placebo kezelésre (60-60 fő a két karon). A betegek kiindulási Ashworth skála értéke $3,0 \pm 0,6$ volt. Ezen értékhez képest mindkét csoportban tapasztalható volt csökkenés a pontértékben a vizsgálat végére, azonban a tolperizon csoportban szignifikánsan több beteg esetében (legalább 1 pontos csökkenés következett be 47 – 78,3%, illetve 27 beteg – 45,0% esetében; $p < 0,0001$). Összességében, az optimális dózis beállítását követő 4 héten belül, a betegek **Ashworth értékének átlagos csökkenése $1,03 \pm 0,71$ volt a tolperizon, míg mindössze $0,47 \pm 0,54$ a placebo karon.** A csoportok közti különbségek 4-5 nappal a kezelés megkezdése után szignifikánssá váltak, és a 12. hétig azok is maradtak (tolperizon $-1,10 \pm 0,77$ vs. placebo $0,52 \pm 0,57$; $p < 0,0001$).

1. táblázat: A 12. hétre történő Ashworth-érték csökkenések a kezelési karokon

Ashworth-érték csökkenés	Tolperizon Betegszám (%)	Placebo Betegszám (%)
3	2 (3,3)	0
2	15 (25)	2 (3,3)
1	30 (50)	27 (45)
0	13 (21,7)	31 (51,7)

Forrás: TÉF saját szerkesztés a *Stamenova et. al* vizsgálat alapján

A másodlagos végpontok tekintetében is egyenletesen jobb volt a tolperizon, így elmondhatjuk, hogy annak használata szignifikánsan javítja a betegek mindennapi életvitelét korlátozó tüneteket.

Biztonságosság: Összesen 45 mellékhatást jelentettek 45 betegnél a két csoportban, melyek közül 26 a placebo, 19 pedig a tolperizon csoport betegeinél következett be. Összesen egy súlyos mellékhatást írtak le, melyet később a terápiától függetlennek ítélték. Nem volt szignifikáns különbség az okozott mellékhatások gyakoriságában és minőségében a két csoport között.

Összességében elmondható, hogy a tolperizon szignifikánsan csökkenti a PSS súlyosságát, illetve elősegíti a betegek mindennapi életviteléhez szükséges feladatok elvégzésének képességét. Emellett kedvező mellékhatásprofilja és kevés kontraindikációja jól alkalmazhatóvá teszi betegek széles körében, különösen idős betegekben, akiknél nem lenne kedvező a központi idegrendszeri funkciócsökkenést okozó, egyéb centrális izomrelaxánsok használata.

Spaszticitásban alkalmazott baclofen és tolperizon kezelésre adott terápiás válasz értékelése

A baclofen és tolperizon hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, aktív kontrolllos, multicentrikus vizsgálatban hasonlították össze.

Beteg populáció: A vizsgálatba 150 olyan beteget válogattak be, akik stroke vagy cerebrális parézis következményeként kialakult spaszticitásban szenvedtek.

Intervenció: A két kezelési karon a betegek az alábbi kezelésekből részesültek:

- Baclofen: 5-10 mg/nap, emelkedő dózis (5-10 mg/hét), maximális dózis 80 mg
- Tolperizon: 150-450 mg/nap, maximális dózis 600 mg/nap

Végpontok: A 4 alkalmazott hatásossági végpont a következő volt:

- izomtónus Módosított Ashworth Skálán mérve
- izomerő MRC (Medical Research Council) skálán mérve
- Barthel index a funkcionális mérésre
- Hatásossági koefficiens

Eredmények

2. táblázat: Hatásossági eredmények

Végpontok	Tolperizon	Baclofen	Szignifikancia
Funkcionális paraméterek	73 ± 1.32	59.31 ± 1.32	p < 0.05 (szignifikáns különbség)

Technológia-értékelő Főosztály

Izomerő	3.04 ± 0.032	2.79 ± 0.032	$p > 0.07$ (nem szignifikáns különbség)
Izomtónus	1.57 ± 0.053	1.055 ± 0.053	$p > 0.05$ (nem szignifikáns különbség)
Hatásossági koefficiens	3,6	2,3	-

Forrás: TÉF saját szerkesztés az *Agarwal et al.* vizsgálat alapján

Biztonságosság: A baclofen kezelés mellett több mellékhatás volt tapasztalható (BAKL 32 beteg; vs. TOLP 14 beteg) az izomgyengeség volt a leggyakoribb (BAKL a betegek 26,7%-a vs TOLP a betegek 4%-a).

A vizsgálat eredményei a baclofen tolperizonnal szembeni inferioritását igazolják a hatásosság és biztonságosság tekintetében. Figyelembe véve a baclofen mellékhatás profilját, a terápia spaszticitásban való alkalmazása során mérlegelni kell a várható kockázatokat és előnyöket.

Orális izomrelaxánsok megfigyeléses vizsgálata

A nem randomizált megfigyeléses vizsgálat célja négy izomrelaxáns – Baclofen, Dantrolen, Tolperizon, Tizanidin – hatékonyságának elemzése volt a stroke-ot szenvedett betegek rehabilitációjában. Értékeltek a spasztikus izmok tónusának alakulását, a neurológiai funkciók helyreállítását, a betegek teljesítő képességének javulását.

Beteg populáció és intervenció: 360 stroke-ot elszenvedő beteg (204 nő és 156 férfi) – átlagos életkora 69,9 év (39–86) volt, akiket ugyanabban a kórházban kezeltek 2004 és 2006 között. A betegeket 4 csoportra osztották, mely kezelési csoportok 80 főből álltak. A csoportokat úgy állították össze, hogy életkor, nem, a betegség súlyossága és a spaszticitás foka szerint hasonlóak legyenek (illesztett kontrollok).

A spaszticitás mértékének megítéléséhez az eredeti (nem módosított) Ashworth-skálát alkalmazták. A bevonási kritériumok között szerepelt a spaszticitás megléte (Ashworth-skála: 3-4. pont), a 2 perc alatt megtett gyaloglási távolság pedig nem haladhatta meg a 20 métert. A napi aktivitás teljesítménye a maximális értéke 24%-ánál nem lehetett több. Az alkalmazott gyógyszereket a rehabilitáció során, a stroke-eseményt követően 6 hónappal később kezdték el adagolni.

Az **eredmények** alapján a leghatékonyabb izomlazító a tolperizon volt, amellyel szignifikáns javulást értek el az izomtónus javulásában a stroke-ot elszenvedett betegeknél ($p < 0,0001$). Ez azt jelenti, hogy a spaszticitás – amelynek mértéke kezdetben a vizsgálat bevonási feltételeinek megfelelően az Ashworth-skála 3-4-es fokozatának felelt meg – 0-ra vagy 1-re csökkent a betegek 59,7%-ánál. Az Ashworth-skála 3-4-es fokozatának megfelelő, súlyos fokú spaszticitás csak a tolperizonnal kezelték 9,9%-ánál maradt fenn (az Ashworth 3: 7,2%; Ashworth 4: 2,7%). A **3. táblázat** a betegek Ashworth-skála szerinti megoszlását mutatja a vizsgálat végén.

3. táblázat: A post-stroke betegek megoszlása a spaszticitás súlyossága szerint a vizsgálat végén kezelési csoportok szerint (a számok a betegek %-os arányát jelzik)

Ashworth-skála értéke	Baclofen	Dantrolen	Tolperizon	Tizanidin
0	14,1	12,2	22,7*	18,4*
1	22,5	20,3	37,0*	29,3*
2	33,1	35,1	30,6	32,7
3	17,5	18,4	7,2*	12,1*
4	12,8	14,0	2,7*	7,5*

Forrás: A Kérelmező által benyújtott beadvány '1. számú melléklet' 7. old.

*Statisztikailag szignifikáns különbség ($p < 0,0001$)

A második leghatékonyabb szernek a tizanidint találták, amivel szintén szignifikáns mértékű javulást tudtak elérni.

A sétával megtett távolság tekintetében a tolperizonnal érték el a legjobb eredményeket. A 2 perces sétateszt során megtett maximális távolság átlaga a tolperizonnal 81 méter volt, a tizanidinnel 68, a baclofennel 54, a dantrolennel 49 méteres távolságot értek el.

Összeségében elmondható, hogy a tolperizon bizonyult a leghatékonyabb kezelésnek a vizsgált orális izomrelaxánsok közül.

3.4. Az orvosszakmai evidenciák értékelése

Az 1956-ban szabadalmaztatott tolperizon az 1959-es bevezetést követően a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott hatóanyaggá vált. A régóta tartó felhasználás

következtében jelentős klinikai tapasztalat áll rendelkezésre, továbbá a hatásosságot és biztonságosságot nagyszámú evidencia támasztja alá.

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A beadott kérelem a vizsgált készítmény termelői árának emelésére irányul. A Kérelmező elemzése szerint költségminimalizációs elemzést készített, mely azonos hatásosságot és biztonságot feltételez a jelenleg már támogatásban részesülő komparátor készítményekkel, de a Kérelmező nem tekintette egyenértékűeknek a készítményeket. A szájon át szedhető izomrelaxánsok közül azokat hasonlították össze, amelyek az **M03BX ATC5** besorolás alá tartoznak (baclofen, tizanidin, tolperizon). A Mydeton 150 mg filmtabletta 30x jelenleg EÜ 70, valamint 25%-os normatív támogatásban részesül.

A Kérelmező az áremelést azzal indokolta, hogy a segédanyagok árai többszörösére emelkedtek az egyik beszállító kényszerű cseréje miatt, másrészt a 2019. február 9-től bevezetésre került egyedi gyógyszer-azonosítási rendszer alapján a Mydeton készítményt is egyedi azonosító kóddal kellett ellátni. Továbbá a Covid-járvány következtében egyes anyagok rendkívüli módon megdrágultak. Az alacsony magyarországi árszint pedig negatívan befolyásolja a Kérelmező export árait. A hazai piacon történő áremeléssel lehetőségük lenne árat emelni a cseh, a román, valamint a bolgár piacokon is.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Miderizone 50 mg filmtabletta, 30x és a Miderizone 150 mg filmtabletta, 30x gyógyszerkészítmények támogatási kérelmeinek elbírálása a jelen szakvélemény összeállításának időszakában is folyamatban van (AT011/119/2021 és AT011/120/2021).

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

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

A terápiás költségek támogatott áron, egységnyi hatóanyagmennyiségre vonatkoztatva, 30 napos kúrát tekintve kerültek bemutatásra. A tolperizon hatóanyag esetén nem számoltak dózisemeléssel, a hazai terápiás gyakorlatnak megfelelő maximális 450 mg-os dózissal kalkuláltak. A baclofen és a tizanidin tekintetében pedig az alkalmazási előírásaiknak megfelelően, a 30 napos időintervallum alatt fokozatosan emelt dózissal, illetve az egyes alkalmazási előírásokban meghatározott optimális dózissal számoltak.

A Mydeton 150 mg 30x készítmény a 452/2017. Korm. rendelet alapján érintett a félévente megképzésre kerülő fixesítési eljárásban. Az „**M03BX04 orális 150 mg** (minden jogcím)” elnevezésű hatóanyag fix csoporton belül jelenleg a preferált referencia ársávon belül helyezkedik el. Az áremelést követően azonban a preferált ársávon kívülre kerülne, így az elemzés elkészítése során a *15%-kal csökkentett fix összegű* támogatással számoltak. Ezek

alapján, a Mydeton 150 mg filmtabletta esetében a hatóanyag fix csoportban a 2021. áprilisi fixesítési eljárás során kialakult, referencia napi terápiás költséghez tartozó fix összegű támogatás *197 Ft-ra* csökkenne normatív jogcímen és *551 Ft-ra* emelt jogcímen.

4. táblázat: Az egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

Készítmény	Termelői ár	Bruttó fogy. ár	NTK	Normatív támogatási összeg (Ft)	Emelt támogatási összeg (Ft)
Miderizone 50 mg 30x	489 Ft	697 Ft	92,93 Ft	174 Ft	488 Ft
Miderizone 150 mg 30x	673 Ft	926 Ft	41,16 Ft	232 Ft	648 Ft
Mydeton 150 mg 30x (Áremelés előtt)	716 Ft	985 Ft	43,78 Ft	232 Ft	648 Ft
Mydeton 150 mg 30x (Áremelés után)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Baclofen-POL 25 mg 50x	1570 Ft	2094 Ft	83,76 Ft	524 Ft	1466 Ft
Baclofen-POL 10 mg 50x	944 Ft	1299 Ft	129,90 Ft	325 Ft	909 Ft
Lioresal 25 mg 50x	1584 Ft	2108 Ft	84,32 Ft	524 Ft	1466 Ft
Lioresal 10 mg 50x	951 Ft	1308 Ft	130,80 Ft	325 Ft	909 Ft
Sirdalud 4 mg 30x	1118 Ft	1528 Ft	152,8 Ft	382 Ft	1070 Ft
Sirdalud MR 6 mg 10x	1031 Ft	1415 Ft	283 Ft	354 Ft	-
Sirdalud MR 6 mg 30x	2910 Ft	3828 Ft	255,20 Ft	957 Ft	-

Forrás: TEF saját szerkesztés PUPHA alapján

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az elemzés a jelenleg támogatott Mydeton 150 mg filmtabletta 30x készítmény termelői árának **XXX%-os áremelésére** irányult.

5. táblázat: A Mydeton 150 mg 30x készítmény 1 havi TB költségeinek összehasonlítása a releváns komparátorral

Mydeton 150 mg	
kúra hossza (nap)	30 nap
dózis (mg/nap)	450 mg
összhatóanyag mennyiség (mg/doboz)	4 500 mg
normatív támogatás (Ft/doboz)	197 Ft
normatív támogatás/hatóanyag mennyiség (Ft/mg)	0,04 Ft/mg
normatív 1 havi terápia TB költsége (Ft)	XXX Ft
emelt támogatás (Ft/doboz)	551 Ft
emelt támogatás/hatóanyag mennyiség (Ft/mg)	0,12 Ft/mg
emelt 1 havi terápia TB költsége (Ft)	XXX Ft
Miderizone 150 mg	
kúra hossza (nap)	30 nap
dózis (mg/nap)	450 mg
összhatóanyag mennyiség (mg/doboz)	4 500 mg
normatív támogatás (Ft/doboz)	232 Ft
normatív támogatás/hatóanyag mennyiség (Ft/mg)	0,05 Ft/mg
normatív 1 havi terápia TB költsége (Ft)	696 Ft
emelt támogatás (Ft/doboz)	648 Ft
emelt támogatás/hatóanyag mennyiség (Ft/mg)	0,14 Ft/mg
emelt 1 havi terápia TB költsége (Ft)	1 944 Ft

Forrás: A benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés

6. táblázat: A Költségminimalizációs elemzés eredménye, baclofen és tizanidin fokozatos dózisemelésével számolva

1 havi terápia költsége dózis emeléssel	Normatív jogcím			Emelt jogcím		
	Mydeton 1 havi terápia TB költsége	Komparátorok 1 havi terápia TB költsége	Költség különbözete	Mydeton 1 havi terápia TB költsége	Komparátorok 1 havi terápia TB költsége	Költség különbözete
baclofen 25 mg-emelkedő dózissal	XXX Ft	641 Ft	XXX Ft	XXX Ft	1 795 Ft	XXX Ft
Miderizone 150 mg-450 mg dózissal	XXX Ft	696 Ft	XXX Ft	XXX Ft	1 944 Ft	XXX Ft
baclofen 10 mg-emelkedő dózissal	XXX Ft	995 Ft	XXX Ft	XXX Ft	2 782 Ft	XXX Ft
tizanidin 4 mg-emelkedő dózissal (3 naponta + 2 mg)	XXX Ft	1 433 Ft	XXX Ft	XXX Ft	4 015 Ft	XXX Ft
Miderizone 50 mg-450 mg dózissal	XXX Ft	1 566 Ft	XXX Ft	XXX Ft	4 392 Ft	XXX Ft
tizanidin 4 mg-emelkedő dózissal (3 naponta + 4 mg)	XXX Ft	1 738 Ft	XXX Ft	XXX Ft	4 869 Ft	XXX Ft
tizanidin 6 mg 30x MR-emelkedő dózissal (3 naponta + 6 mg)	XXX Ft	1 818 Ft	XXX Ft	XXX Ft	-	-
tizanidin 6 mg 10x MR-emelkedő dózissal (3 naponta + 6 mg)	XXX Ft	2 018 Ft	XXX Ft	XXX Ft	-	-

Forrás: A benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés

7. táblázat: A Költségminimalizációs elemzés eredménye, baclofen és tizanidin optimális dózisával számolva

1 havi terápia költsége optimális dózissal fenntartó kezeléshez	Normatív jogcím			Emelt jogcím		
	Mydeton 1 havi terápia TB költsége	Komparát orok 1 havi terápia TB költsége	Költség különbözete	Mydeton 1 havi terápia TB költsége	Komparát orok 1 havi terápia TB költsége	Költség különbözete
Miderizone 150 mg-450 mg dózissal	XXX Ft	696 Ft	XXX Ft	XXX Ft	1 944 Ft	XXX Ft
baclofen 25 mg-optimális 60 mg dózissal	XXX Ft	755 Ft	XXX Ft	XXX Ft	2 111 Ft	XXX Ft
baclofen 10 mg-optimális 60 mg dózissal	XXX Ft	1 170 Ft	XXX Ft	XXX Ft	3 272 Ft	XXX Ft
Miderizone 50 mg-450 mg dózissal	XXX Ft	1 566 Ft	XXX Ft	XXX Ft	4 392 Ft	XXX Ft
tizanidin 6 mg 30x MR-optimális 12 mg dózissal	XXX Ft	1 914 Ft	XXX Ft	XXX Ft	-	-
tizanidin 6 mg 10x MR-optimális 12 mg dózissal	XXX Ft	2 124 Ft	XXX Ft	XXX Ft	-	-
tizanidin 4 mg-optimális 24 mg dózissal	XXX Ft	2 292 Ft	XXX Ft	XXX Ft	6 420 Ft	XXX Ft

Forrás: A benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy** releváns komparátornak csak az azonos hatóanyagú és hatáserősségű *Miderizone 150 mg filmtabletta 30x* készítmény minősül. Ezért a költségminimalizációs elemzésben elegendő ezen két készítmény bruttó fogyasztói árának összevetése. Bár a Mydeton 150 mg filmtabletta 30x finanszírozása az áremelés után olcsóbb lesz, mint a komparátor készítménynek. Ennek oka, hogy a Mydeton 150 mg filmtabletta a „M03BX04 orális 150 mg (minden jogcím)” elnevezésű hatóanyag fix csoporton belül jelenleg preferált ársávon belül van, az áremelés hatására azonban a preferált ársávon kívülre kerülne, így *15%-kal csökkentett, fix* összegű támogatásban részesülne. A Miderizone 150 mg filmtabletta viszont referenciaáras az adott hatóanyag fix csoportban. Ha a betegek költségeit vizsgáljuk, eleve magasabb térítési díjat fizetnek a Mydeton készítmények esetében, az áremeléssel pedig a betegterhek tovább növekednek. A térítési díj *normatív támogatásnál XXX Ft-tal* növekedne, a jelenlegi 753 Ft-ról XXX Ft-ra, *emelt támogatás esetében XXX Ft-tal* nőne, a jelenlegi 337 Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszámokat a NEAK publikusan elérhető patikai vényforgalmi adatbázisának retrospektív vizsgálata alapján becsülte meg, mivel a Mydeton már évtizedek óta támogatott készítmény. A forgalmi adatok csökkenő trendje miatt, a befogadást követő három évre vonatkozólag, a betegszámok átlagos 6%-os (az elmúlt 3 év csökkenésének átlagával) visszaesésével kalkuláltak. Így a befogadás évében 220 154 fő, a befogadást követő évben 206 530 fő, a befogadás utáni második évben pedig 193 749 fő kezelésével számoltak.

A Kérelmező a költségvetési hatás becslése során nem a várható betegszámokat vette figyelembe, hanem várható piaci részesedést, mely során az *elmúlt 3 év NEAK DOT forgalmi adataiból* indult ki. Az elmúlt három évben a tolperizon piacon belül csökkenő dobozforgalom mutatkozott, mely átlagban meghaladta a 6%-ot. Az 50 mg-os tolperizon készítményeknek jelentősebben csökkent a forgalma, mint a 150 mg-os készítményeknek. A piacon belül a 150 mg-os készítmények forgalmi részesedése a domináns (97%). A tolperizon hatóanyagcsoporton belül a Mydeton 150 mg filmtabletta, 30x rendelkezik a legnagyobb DOT piaci részesedéssel. A Kérelmező az áremelés hatására a Mydeton készítmények esetében nagyobb forgalomcsökkenést irányoz elő, a Miderizone készítményekkel összehasonlítva.

8. táblázat: Becsült piaci részesedés DOT forgalmi adatok alapján

	Várható piaci részesedés		
	Befogadás éve	Befogadást követő év	Befogadást követő 2. év
Mydeton 150 mg 30x	57%	55%	53%
Mydeton 50 mg 30x	1,9%	1,8%	1,7%
Miderizone 50 mg 30x	1,1%	1,2%	1,3%
Miderizone 150 mg 30x	40%	42%	44%

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapján

9. táblázat: Várható DOT forgalmak a Kérelmező becslése alapján

	Várható DOT forgalmak		
	Befogadás éve	Befogadást követő év	Befogadást követő 2. év
Mydeton 150 mg 30x	12 799 606	11 609 467	10 516 066
Mydeton 50 mg 30x	426 654	379 946	337 308
Miderizone 50 mg 30x	247 010	253 297	257 941
Miderizone 150 mg 30x	8 982 180	8 865 411	8 730 319
tolperizon összforgalom	22 455 449	21 108 122	19 841 635

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapján

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező az egészség gazdaságtani elemzésben is bemutatott emelt valamint normatív támogatási összegekkel (Ft) számolt. A költségek meghatározásához hazai, finanszírozói adatforrásokból származó, PUPHA törzsben publikált adatokat vette alapul.

10. táblázat: A tolperizon hatóanyagú készítmények terápiás költségei

OEP_NÉV	Termelői ár	Bruttó fogy. ár	NTK	Normatív támogatás	Normatív térdij	Emelt támogatás	Emelt térdij
Miderizone 150 mg 30x	673 Ft	926 Ft	41,16 Ft	232 Ft	694 Ft	648 Ft	278 Ft
Miderizone 50 mg 30x	489 Ft	697 Ft	92,93 Ft	174 Ft	523 Ft	488 Ft	209 Ft
Mydeton 150 mg 30x	716 Ft	985 Ft	43,78 Ft	232 Ft	753 Ft	648 Ft	337 Ft
Mydeton 50 mg 30x	590 Ft	814 Ft	108,53 Ft	148 Ft	666 Ft	415 Ft	399 Ft
A kért áremelés esetén a Mydeton 50 mg 30x támogatásának és térítési díjának alakulása							
Mydeton 150 mg 30x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	197 Ft	XXX Ft	551 Ft	XXX Ft

Forrás: A benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés

5.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező az áremelés hatására, a piaci átrendeződések figyelembe vételével, a befogadást követő első három évben összesen, mintegy **XXX Ft** megtakarítással számol a finanszírozó javára.

Mydeton 150 mg 30x	Termelői ár (Ft/doboz)	Normatív támogatás (Ft/doboz)	Emelt támogatás (Ft/doboz)
Áremelés előtt	716 Ft	232 Ft	648 Ft
Áremelés után	XXX Ft	197 Ft	551 Ft
Mydeton 150 mg 30x	Befogadás éve	Befogadást követő év	Befogadást követő 2. év
Becsült DOT forgalmak	12 799 606	11 609 467	10 516 066
DOT	22,5	22,5	22,5
Normatív jogcím aránya	95%	95%	95%
Emelt jogcím aránya	5%	5%	5%
Becsült dobozforgalom (normatív)	541 352	491 016	444 771

Technológia-értékelő Főosztály

Becsült dobozforgalom (emelt)	27 520	24 961	22 610
TB kiáramlás Áremelés előtt	XXX	XXX	XXX
TB kiáramlás Áremelés után	XXX	XXX	XXX
Nettó kasszahatás	XXX	XXX	XXX

Forrás: Téf saját szerkesztés a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapján

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1.Orvosszakmai limitációk

Az elérhető irányelvek és szakmai ajánlások az indikációban nem nevezik meg a tolperizon hatóanyagot.

Ugyanakkor több vizsgálat is bizonyítja, hogy a direkt vibrációs stimuláció rövidtávon hatásos a spaszticitás kezelésében, mint nem farmakológiai beavatkozás. Emellett az AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) 2017-es irányelve IIb/A evidenciaszinttel ajánlja a vibrációs stimulációt adjuváns terápiaként a spaszticitás rehabilitációs kezelésében. Az irányelv továbbá I/A erősséggel ajánlja az intenzív, ismétlődő mozgáskoordinációs gyakorlatok elvégzését azon betegek számára, akiknek a testtartásának a funkciója sérült a stroke következtében.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az irányelvek alapján kiemelt szerepe van a különböző mozgásterápiáknak a spaszticitás kezelésében, szemben az orális gyógyszerekkel.

6.2.Egészség-gazdaságtani limitációk

A költségminimalizációs elemzés áremelés esetén nem tekinthető relevánsnak, az elemzés nem tekinthető teljes körű egészség-gazdaságtani elemzésnek. A választott komparátorok közül csak a Miderizone 150 mg filmtabletta 30x készítmény egyenértékű a vizsgált készítménnyel. Továbbá a baclofen és tizanidin hatóanyagú készítmények alkalmazási előírásuk alapján tágabb, azaz a post-stroke spaszticitás felnőtteknél indikáción túl, az EÜ 70 % 16. igénypontban feltüntetett további indikációkban is alkalmazhatóak.

A baclofen 10 és 25 mg-os 1 havi terápia finanszírozói költsége a dózisemelés szempontjából elméletinek tekinthető, mivel a 15 mg-os dózis emelés a 10 mg-os baclofen tablettá felezésével valósítható meg. A számítások során a feltitralási időszak pluszköltségeit nem vették figyelembe.

7. Nemzetközi kitekintés

A készítmény decentralizált törzskönyvvvel rendelkezik, magával a készítménnyel a nemzetközi HTA irodák nem végeztek értékelést.

8. Konklúzió

A hatóanyag több évtizede van forgalomban, így az alkalmazással kapcsolatban jelentős klinikai tapasztalat áll rendelkezésre, melyet nagyszámú randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatból származó eredmény támaszt alá. Az indikációban a hatásosság és biztonságosság a jelenleg rendelkezésre álló ismereteink alapján megfelelő evidenciákkal alátámasztott.

Az irányelvek és a szakmai ajánlások a *per os* izomrelaxánsok alkalmazását bizonyos feltételek mellett javasolják, ugyanakkor nem nevezik meg az egyes hatóanyagokat.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a centrális izomrelaxáns hatású tolperizon-tartalmú készítmények kizárólag a „**spaszticitás tüneti kezelése felnőtteknél, stroke-ot követő állapotban**” indikációban alkalmazható.

A Mydeton 150 mg filmtabletta 30x készítmény költséghatékonysága a változatlan mértékű egészségnyereség és a magasabb térítési díjak miatt romlik a kérelem befogadása esetén.

A kérelmezett áremelés a finanszírozó számára normatív támogatás esetén *XXX Ft*, míg az emelt támogatás esetén *XXX Ft megtakarítást* jelentene *dobozonként*, mert a vizsgált készítmény a fixesített támogatású hatóanyag csoportban a preferált ársávon kívülre kerülne. A betegterhek viszont ezzel párhuzamosan növekedni fognak a magasabb térítési költségek miatt. *Normatív támogatás* esetén a térítési díj **XXX-szeresére**, *emelt támogatás* esetében majdnem **XXX-ra** növekedne, az áremelés befogadása esetén.