
Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Miderizone 50 mg filmtabletta 30x** készítmény **áremelésére** irányul.

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

A **Miderizone 50 mg filmtabletta 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 **Miderizone 50 mg filmtabletta 30x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

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

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Miderizone 50 mg filmtabletta 30x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Meditop Gyógyszeripari Kft.
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-21220/02
Forgalomba hozatal dátuma:	2010.03.18.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	2010.03.18.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Státusz: TK, Jogalap: Generikus
A készítmény speciális jellemzője:	Nincs
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2021.04.07.-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2021.05.20.-i véleményezési határidővel. A kérelem nem felel meg a formai és tartalmi követelményeknek, melynek oka az orvosszakmai összefoglalóban és az egészség-gazdaságtani összefoglalóban hivatkozott szakirodalmi források hiányos csatolása, valamint az „egészségügyi eljárást támogató egyéb szempontok ismertetése” alfejezet hiánya a beadványból.

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

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.

2) Engedélyezés jogalapja

- Generikus
- Készítmény státusza: TK

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

Technológia-értékelő Főosztály

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) A gyógyszer klinikai vizsgálatainak, a relatív hatásosság szempontjából releváns és az egészség-gazdaságtani elemzés alapját képező vizsgálatok értékelése

A kérelem tárgya a Miderizone 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 dózisu 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.

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 biztonságosságot feltételez a jelenleg már támogatásban részesülő tizanidin hatóanyagú komparátor készítményekkel, a Kérelmező egyenértékűeknek tekintette a készítményeket. A Miderizone 50 mg filmtabletta 30x jelenleg *EÜ 70* (16. indikációs pont), valamint 25%-os *normatív* támogatásban részesül.

A Kérelmező az áremelést azzal indokolta, hogy a tolperizon alapanyag nemzetközi ára közel kétszeresére emelkedett 2020-ban, a kínai beszállító monopolhelyzetben van, másrészt a szigorú, kínai környezetvédelmi előírásoknak is meg kell felelnie, mely megemeli a gyártási költségeket.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Mydeton 50 mg filmtabletta, 30x buborécsomagolásban és a Mydeton 150 mg filmtabletta, 30x buborécsomagolásban gyógyszerkészítmények támogatási kérelmeinek elbírálása a jelen szakvélemény összeállításának időszakában is folyamatban van (AT011/91/2021 és AT011/92/2021).

A Miderizone 50 mg filmtabletta, 30x készítményre vonatkozóan áremelési kérelem legutóbb 2019. 02. 16-án került benyújtásra. A befogadó döntés után 2019. 08. 01-én kezdődött a finanszírozás első napja.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

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

Technológia-értékelő Főosztály

A terápiás költségek bruttó fogyasztói áron, az egy főre jutó napi terápiás költségekre vonatkoztatva kerültek bemutatásra. Lehetséges dózisemeléseket nem vettek figyelembe. Tolperizon hatóanyag esetén, a hazai terápiás gyakorlatnak megfelelő, napi 200 mg-os dózissal kalkuláltak. A tizanidin tekintetében, a különböző hatáserősségű kiszerelések alkalmazási előírásainak megfelelően számoltak.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Miderizone 50 mg 30x készítmény a 452/2017. Korm. rendelet alapján érintett a félévente megképzésre kerülő fixesítési eljárásban. Az „**M03BX04 orális 50 mg** (minden jogcím)” elnevezésű hatóanyag **fix csoporton** belül jelenleg a preferált *referencia ársávon belül* helyezkedik el. A hatóanyag fix csoportban a 2021. áprilisi fixesítési eljárás során kialakult referencia napi terápiás költséghez tartozó fix összegű támogatás változatlan maradt. A kérelmezett áremelés hatására azonban a vizsgált készítmény a preferált ársávon kívülre kerülne, így *15%-kal csökkentett*, fix összegű támogatásban részesülne. *Normatív jogcímen XXX Ft-ra*, míg *emelt jogcímen XXX Ft-ra* csökkenne a támogatási összeg. Ez a *finanszírozó számára dobozonként* normatív jogcímen *XXX Ft-os*, emelt támogatás esetében pedig *XXX Ft-os megtakarítást* jelentene. A *Kérelmező* nem számol a 15%-al csökkentett fix támogatási lehetőséggel, ezért *normatív* támogatás esetén *XXX Ft*, *emelt* támogatási jogcímen *XXX Ft* támogatási összeggel kalkulál a költségvetési hatás számszerűsítése során. A finanszírozói nézőpont miatt a betegterhek változásáról nem tesz említést.

2. 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 50 mg 30x (Áremelés után)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Miderizone 150 mg 30x	673 Ft	926 Ft	41,16 Ft	232 Ft	648 Ft
Miderizone 150 mg 30x (Áremelés után)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Mydeton 50 mg 30x	590 Ft	814 Ft	108,53 Ft	148 Ft	415 Ft
Mydeton 150 mg 30x	716 Ft	985 Ft	43,78 Ft	232 Ft	648 Ft
Sirdalud 4 mg 30x	1 118 Ft	1 528 Ft	152,80 Ft	382 Ft	1 070 Ft
Sirdalud MR 6 mg 10x	1 031 Ft	1 415 Ft	283 Ft	354 Ft	-
Sirdalud MR 6 mg 30x	2 910 Ft	3 828 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 Miderizone 50 mg filmtabletta 30x készítmény termelői árának XXX%-os áremelésére irányult.

3. táblázat: A Költségminimalizációs elemzés eredménye

Készítmény	DOT	Termelői ár	Bruttó fogy. ár	NTK (bruttó fogy. áron)	Megtakarítás
Miderizone 50 mg 30x	7,5	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	
Sirdalud 4 mg 30x	10	1 118 Ft	1 528 Ft	152,80 Ft	XXX Ft
Sirdalud MR 6 mg 10x	5	1 031 Ft	1 415 Ft	283,00 Ft	XXX Ft
Sirdalud MR 6 mg 30x	15	2 910 Ft	3 828 Ft	255,20 Ft	XXX Ft

Forrás: A benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés

A Kérelmező elemzése alapján a Miderizone 50 mg filmtabletta egy főre jutó, napi terápiás költsége, bruttó fogyasztói áron, az áremelést követően magasabb lenne a Sirdalud 4 mg tablettához hasonlítva. A másik két komparátor napi terápiás költsége továbbra is magasabb maradna.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy releváns komparátornak csak az azonos hatóanyagú és hatásereőségű Mydeton 50 mg filmtabletta 30x készítmény minősül. Ezért a költségminimalizációs elemzésben, a két készítmény terápiás költségeinek az összevetése lett volna releváns. A Miderizone 50 mg filmtabletta 30x finanszírozása az áremelés után olcsóbb lesz, mint korábban. Ennek oka, hogy a Miderizone 50 mg filmtabletta a „**M03BX04 orális 50 mg** (minden jogcím)” elnevezésű hatóanyag fix csoporton belül a preferált ársávon kívülre kerülne, így *15%-kal csökkentett*, fix összegű támogatásban részesülne. Ha a betegek költségeit vizsgáljuk, az áremeléssel a betegterhek tovább növekednek. A térítési díj *normatív támogatásnál XXX Ft-tal* növekedne, a jelenlegi 523 Ft-ról XXX Ft-ra, *emelt támogatás esetében XXX Ft-tal* nőne, a jelenlegi 209 Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne.

A TéF kiegészítő elemzés keretében összehasonlította a Miderizone 50 mg filmtabletta áremelés utáni terápiás költségeit a Mydeton 50 mg filmtabletta 30x készítmény terápiás költségeivel, mely alapján a Miderizone terápiás költsége meghaladja a Mydeton terápiás költségét.

4. táblázat: A kiegészítő költségminimalizációs elemzés eredménye

Készítmény	DOT	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	NTK	Eredmény
Miderizone 50 mg 30x (Áremelés után)	7,5	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	
Mydeton 50 mg 30x	7,5	590 Ft	814 Ft	108,53 Ft	XXX Ft

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

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A Kérelmező retrospektíven (2011.01-2018.12) megvizsgálta a NEAK publikusan elérhető MAT betegszámok adatbázisát, mivel a Miderizone már évtizedek óta támogatott készítmény. A MAT betegszámok 2014-óta folyamatosan csökkenek, mindkét hatáserősség esetében. A költségvetési hatás elemzés során azonban a NEAK publikusan elérhető dobozforgalmi forgalmi adatait vették figyelembe, a várható betegszámokat nem becsülték meg. A dobozforgalmi adatok esetében is csökkenő trend mutatkozik.

5. táblázat: A Kérelmező által becsült dobozforgalmak, a befogadást követő három évre vonatkozóan, Miderizone 50 mg filmtabletta 30x esetében

Költségvetési év	Előrejelzett dobozforgalom (25%-os normatív támogatás)	Előrejelzett dobozforgalom (70%-os emelt támogatás)
2021	15 000	500
2022	13 000	500
2023	11 000	500

Forrás: A benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapján

A Technológia-értékelő főosztály megjegyzi, hogy a Kérelmező az elmúlt három év dobozforgalma alapján alábecsüli a várható dobozforgalmi adatokat. A kérelmezett áremelés hatására nem várható ilyen mértékű forgalomvisszaesés.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező a költségvetési hatás elemzésben támogatott áron, emelt valamint normatív támogatási összegekkel (Ft), a jogcímek szerint külön bontásban számolt. A költségek meghatározásához hazai, finanszírozói adatforrásokból származó, PUPHA törzsben publikált adatokat vette alapul.

A Kérelmező nem számol a 15%-al csökkentett fix támogatási lehetőséggel, ezért normatív támogatás esetén XXX Ft, emelt támogatási jogcímen XXX Ft támogatási összeggel kalkulál a költségvetési hatás számszerűsítése során.

5.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a kérelmezett áremelés hatására, a **Miderizone 50 mg** filmtabletta 30x esetében, a befogadást követően években XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft többlet támogatási áramlással számol.

A **Miderizone 150 mg** filmtabletta 30x esetében XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft többlet támogatási áramlást becsül.

A Miderizone nélküli piacot vizsgálva, a **Sirdalud 4 mg-os** készítmény esetében XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft többlet támogatási áramlást irányoznak elő. Mivel a **Sirdalud 6 mg-os**

Technológia-értékelő Főosztály

készítmények emelt támogatással nem rendelkeznek, esetükben csak a normatív jogcímet veszik figyelembe. A két kiszerelésre vonatkoztatva összesen **XXX Ft, XXX Ft** és szintén **XXX Ft** többlet támogatáskiáramlást becsülnek, a Miderizone készítmények támogatott piacról való kikerülésének scenáriójában.

Tehát a nettó költségvetési hatás szerint összesen mintegy **XXX Ft megtakarítást** jelentene a kérelmezett áremelések befogadása a finanszírozó számára, a Kérelmező elemzése alapján, a befogadást követő első három évben.

A Technológia-értkelő főosztály megjegyzi, hogy a költségvetési hatás értékelése során a Mydeton készítményekkel való összevetés lett volna releváns. Továbbá a Kérelmező nem vette figyelembe a fixesítési eljárást a „**M03BX04 orális 50 mg** (minden jogcím)” elnevezésű hatóanyag fix csoportra vonatkozóan.

A Technológia-értkelő főosztály kiegészítő elemzés keretében vizsgálta a Miderizone 50 mg filmtabletta áremelésének költségvetési hatását, kizárólagosan a *tolperizon* hatóanyag tartalmú piacon.

6. táblázat: Az elmúlt 3 év NEAK DOT forgalmi adatai

Készítmények	DOT forgalom		
	2018	2019	2020
<i>M03BX04-Tolperizone</i>	27 874 867	26 969 221	23 888 776
Mydeton 150 mg 30x	15 634 103	15 082 133	14 240 903
Mydeton 50 mg 30x	624 713	575 581	466 935
Miderizone 50 mg 30x	297 105	274 178	205 710
Miderizone 150 mg 30x	11 318 947	11 037 330	8 975 227

Forrás: NEAK publikusan elérhető patikai vényforgalmi adatbázisa

A tolperizon piac forgalom-visszaesése az elmúlt 3 év átlagában meghaladta a 6%-ot, így a következő 3 évben is *6% körüli évenkénti csökkenéssel* számolhatunk. A DOT forgalmi adatok alapján a tolperizon piacon a 150 mg-os készítmények forgalma domináns körülbelül 97%-os forgalmi részesedéssel. Az 50 mg-os tolperizon hatóanyagú izomrelaxánsoknak jelentősebben csökkent a forgalma, mint a 150 mg-os készítményeknek.

7. táblázat: A TéF által becsült várható piaci részesedések

Készítmények	DOT forgalom		
	2021	2022	2023
<i>M03BX04-Tolperizone</i>	22 455 449	21 108 122	19 841 635
Mydeton 150 mg 30x	12 799 606	13 248 715	13 697 824
Mydeton 50 mg 30x	471 564	494 020	516 475
Miderizone 50 mg 30x	202 099	179 644	157 188
Miderizone 150 mg 30x	8 982 180	8 533 071	8 083 962

Forrás: TéF saját szerkesztés

8. táblázat: A TéF által becsült költségvetési hatás-első scenárió

Miderizone 50 mg 30x	Termelői ár (Ft /doboz)	Normatív támogatás (Ft/doboz)	Emelt támogatás (Ft/doboz)
Jelenlegi termelői ár és támogatások:	489 Ft	174 Ft	488 Ft
A kérelmezett áremelés:	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
	Befogadás éve	Befogadást követő 1. év	Befogadást követő 2. év
Becsült DOT/év forgalom:	202 099	179 644	157 188
DOT érték	7,5	7,5	7,5
Normatív jogcím aránya:	97%	96%	96%
Emelt jogcím aránya:	3%	4%	4%
Becsült dobozforgalom (normatív):	26 138	22 994	20 120
Becsült dobozforgalom (emelt):	808	958	838
Jelenlegi termelői árhoz tartozó TB kiáramlás (Ft/év):	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Kérelmezett termelői árhoz tartozó TB kiáramlás (Ft/év):	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Többlet támogatási kiáramlás (Ft/év):	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés

9. táblázat: A TéF által becsült költségvetési hatás- 15%-al csökkentett támogatás figyelembe vétele

Miderizone 50 mg 30x	Termelői ár (Ft /doboz)	Normatív támogatás (Ft/doboz)	Emelt támogatás (Ft/doboz)
Jelenlegi termelői ár és támogatások:	489 Ft	174 Ft	488 Ft
A kérelmezett áremelés:	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
	Befogadás éve	Befogadást követő 1. év	Befogadást követő 2. év
Becsült DOT/év forgalom:	202 099	179 644	157 188
DOT érték	7,5	7,5	7,5
Normatív jogcím aránya:	97%	96%	96%
Emelt jogcím aránya:	3%	4%	4%
Becsült dobozforgalom (normatív):	26 138	22 994	20 120
Becsült dobozforgalom (emelt):	808	958	838
Jelenlegi termelői árhoz tartozó TB kiáramlás (Ft/év):	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Kérelmezett termelői árhoz tartozó TB kiáramlás (Ft/év):	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Többlet támogatáskiáramlás (Ft/év):	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a 15%-al csökkentett támogatás miatt ugyan a finanszírozó megtakarítást realizálhat az áremelés támogatása esetén, mely ugyanakkor a magasabb térítési díjak miatt a betegterhek növekedését eredményezi.

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

Technológia-értékelő Főosztály

A választott komparátorok nem megfelelőek, csak a Mydeton 50 mg filmtabletta 30x készítmény egyenértékű a vizsgált készítménnyel. Továbbá a 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.

Továbbá a Kérelmező nem veszi figyelembe, hogy a Miderizone készítmények a „**M03BX04 orális 50 mg** (minden jogcím)” elnevezésű hatóanyag **fix csoporton** belül vannak, jelenleg referencia áron, mely az áremelés hatására megváltozna, ezáltal a finanszírozó által biztosított támogatási összegek is csökkenhetnek, ezáltal a betegterhek tovább növekedhetnek.

A költségvetési hatás elemzés során is a Mydeton készítmények való összehasonlítás lett volna releváns, melyet a Kérelmező elmulasztott.

7. Nemzetközi kitekintés

A készítményt generikus jogalapon törzskönyvezték 2010.03.18-án. A Technológia-értékelő Főosztály által követett technológia-értékelő testületek honlapján nem érhető el értékelés a kérelmezett gyógyszerkészítménnyel kapcsolatban.

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 alkalmazhatóak.

A Miderizone 50 mg filmtabletta 30x készítmény költséghatékonysága a változatlan mértékű egészségnyereség és a magasabb térítési díjak miatt romlik a kérelem befogadása esetén.

Ha figyelembe vesszük, hogy a kérelmezett áremelés hatására azonban a vizsgált készítmény a preferált ársávon kívülre kerülne, így *15%-kal csökkentett*, fix összegű támogatásban részesülne, *normatív jogcímen XXX Ft-ra*, míg *emelt jogcímen XXX Ft-ra* csökkenne a támogatási összeg.

Ez a *finanszírozó számára dobozonként normatív jogcímen XXX Ft-os*, emelt támogatás esetében pedig *XXX Ft-os megtakarítást* jelentene. Ha a betegek költségeit vizsgáljuk, az áremeléssel a betegterhek tovább növekednek. A térítési díj *normatív támogatásnál több*,

mint XXX-re növekedne (a jelenlegi 523 Ft-ról XXX Ft-ra), *emelt támogatás esetében több,*
mint XXX-re (a jelenlegi 209 Ft-ról XXX Ft-ra) emelkedne.

A költségminimalizációs és a költségvetési hatás elemzés során azonosított limitációk nehezítik a beadvány döntés-előkészítő célra történő felhasználását. A TéF által készített kiegészítő elemzések eredményei iránymutatásnak tekinthetők.