
Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető *Zitazonium 10 mg tabletta 60x készítmény* **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga a *L02BA01* ATC kódú *tamoxifen*, mely **jelenleg támogatott**.

A *Zitazonium 10 mg tabletta 60x készítmény* **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül:**

- **kiemelt EÜ 100 8/c.:** *Rosszindulatú daganatos betegségek, az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatokban.*
- **kiemelt EÜ 100 8/i2.:** *Postmenopauzában lévő, hormonreceptor pozitív korai emlőrákos beteg adjuváns kezelése.*

A *Zitazonium 10 mg tabletta 60x készítmény* alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

A Zitazonium tabletta javallatai:

- *Emlőcarcinoma*
- *Anovulációs infertilitás*

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Zitazonium 10 mg tabletta 60x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Egis Gyógyszergyár Zrt., 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-3567/01
Forgalomba hozatal dátuma:	1979. november 11.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	1979. november 11.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	Nincs
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2022.05.18.-án érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2022.07.07.-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

Nemzetközi irányelvek ajánlásai:

Az **ESMO** 2019-es irányelvében¹ az ösztrogén receptor pozitív (ER+) korai emlőkarcinómában a masztectómia és a radioterápia mellett a következő (neo) adjuváns szisztémás kezeléseket javasolja:

- A premenopauzában lévő nők esetében a tamoxifen 5-10 évig a standard kezelés [**I, A**].
- A posztmenopauzában lévő betegeknél az első 5 év tamoxifen szedés alatt, a késői kiújulás előre jelzett kockázatától függően fontolóra kell venni a letrozol kezelésre való váltást [**II, A**].
- A posztmenopauzában lévő nők esetében az AI-k (mind a nem-szteroid, mind a szteroid) és a tamoxifen a standard kezelések közé tartoznak [**I, A**].
- Az aromatáz-inhibitor (AI) terápiákat előzetesen is lehet alkalmazni (nem-szteroid AI és exemesztán), 2-3 év tamoxifent követően, vagy kiterjesztett adjuváns terápiaként, 5 év tamoxifent követően (letrozol és anasztrozol) [**I, A**].

Az **NCCN** 2022-es irányelvében² az ER+ emlőkarcinómás betegek esetében adjuváns endokrin terápiaként elsődlegesen tamoxifent és AI kezeléseket javasolnak 5 évig 1-es kategóriájú ajánlással, mely terápia után újabb 5 éves adjuváns endokrin terápiát javasolnak, mely lehet tamoxifen, vagy valamely AI.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

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

A hazai irányelv³ 2021.12.31.-ig volt érvényben, azonban hasonló javaslatokat fogalmaz meg a fentebb említett nemzetközi irányelvekhez. Az irányelv endokrin érzékeny és bizonytalan endokrin érzékenységgű emlőrákban öt év AI, vagy két-három év tamoxifen után két-három év AI, vagy öt év tamoxifent követően további AI kezelést javasol. A nem szteroid (anasztrozol és letrozol) és szteroid (exemesztán) AI-kat az adjuváns kezelésben egyaránt ajánlja az irányelv.

Magyarországon támogatásban lévő, a kérvényezett indikációban alkalmazott hatóanyagok:⁴

Antiösztrogének:

- tamoxifen: kiemelt Eü 100 8/c, 8/i2

Aromatáz-enzim gátlók:

- letrozol: kiemelt Eü 100 8/i1, 8/i2, 8/i3

- anasztrozol: kiemelt Eü 100 8/i1, 8/i2
- exemesztán: kiemelt Eü 8/i1

Az indikációs pontok szövegezése a következő:

- **EÜ 100 8/c.:** Rosszindulatú daganatos betegségek, az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatokban.
- **EÜ 100 8/i1.:** Tamoxifen kezelés után kialakult relapsus vagy tamoxifen intolerancia esetén dokumentált hormonreceptor pozitív emlődaganatos, postmenopauzában levő betegek kezelése.
- **EÜ 100 8/i2.:** Postmenopauzában levő, hormonreceptor pozitív korai emlőrákos beteg adjuváns kezelése.
- **EÜ 100 8/i3.:** Postmenopauzában levő, hormonreceptor pozitív korai emlőrákos beteg adjuváns kezelése standard tamoxifen terápiát követő szekvenciális kezelésként.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1.Készítmény rövid bemutatása (alkalmazási előírás alapján)

Hatásmechanizmus: A tamoxifen egy nem-szteroid, trifeniletilén származék, mely az antiösztrogén hatás teljes spektrumát mutatja, valamint bizonyos szöveteken ösztrogén agonista hatást fejt ki. Emlődaganatos betegnél a daganatos szövetben elsősorban antiösztrogénként hat, megelőzve az ösztrogén ösztrogén-receptorhoz kötődését.

Terápiás javallatok:

- Emlőcarcinoma
- Anovulációs infertilitás

Alkalmazás módja: Szájon át történő alkalmazásra.

Adagolás emlőkarcinómában: A tamoxifen ajánlott napi dózisa 20 mg. Nagyobb dózisban adagolva nem nyújtja meg a betegségmentes időszakot és nem hosszabbítja meg a túlélést. Nem támasztja alá lényeges bizonyíték a napi 30-40 mg-mal történő kezelést, habár alkalmaztak ilyen dózisokat néhány előrehaladott rosszindulatú emlődaganatban szenvedő betegnél.

Biztonságossági profil: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$) mellékhatások: folyadék retenció, hőhullámok, émelygés bőrkiütések, hüvelyi vérzés, hüvelyi folyás, kimerültség Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) mellékhatások: éhfibroma/ myoma, anaemia, túlérzékenységi reakciók,

ischemiás cerebrovaszkuláris események, fejfájás, kábultság, érzékelési zavarok (beleértve a paraesthesiát és az ízérzés zavarát), cataracta, retinopathia, thromboemboliás szövődmények (beleértve a mélyvénás trombózist, a microvascularis trombózist és a tüdőembóliát), hányás, hasmenés, székrekedés, a májenzim értékek megváltozása, zsírmáj kialakulása, alopecia, izomgörcsök, myalgia, nemi szervek viszketése, endometrialis elváltozások (beleértve a hyperplasiát és a polipokat), triglicerid szint emelkedése

3.2. Engedélyezés jogalapja

- Generikus
- Készítmény státusza: TK (törzskönyvezett)

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

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

3.4. Az orvosszakmai evidenciák értékelése

Az 1965-től szabadalmaztatott tamoxifen az 1973-as 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 Kérelmező a kérelem adott technológia egészség-gazdaságtani bemutatásáról szóló 4. pontjában, valamint a becsült betegszám és költségvetési hatás bemutatásáról szóló 5. pontjában leírtak, illetve a benyújtott mellékletek alapján kérelmezi az EÜ 100, 8/c. 8/i2. ponton támogatott Zitazonium 10 mg tabletta 60x készítmény áremelését. A benyújtott áremelésre irányuló támogatási kérelem részeként különálló egészség-gazdaságtani elemzés nem készült.

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 az elemzéshez készített számításaihoz a nyilvános finanszírozói gyógyszeradatbázist és a nyilvános forgalmi adatokat használta fel.

4.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a Zitazonium 10 mg tabletta 60x készítmény termelői árának XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelését kérelmezi, ami XXX%-os áremelést jelent. Az áremelést követően a termék bruttó fogyasztói ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra, a napi terápiás költsége XXX Ft-tól XXX Ft-ra emelkedne.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Kérelmező az áremelést és annak mértékét nem indokolta meg.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképpen megjegyzi, hogy a Zitazonium támogatásba vétele 2014-ben történt, azóta áremelésre nem került sor.

4.4.Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

Az áremelést a Kérelmező nem indokolta meg a kérelemben, az áremelés mértékét, pedig nem támasztotta alá semmilyen gazdasági érveléssel.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1.Becsült betegszám

A Kérelmező hiányos statisztikai adatokra hivatkozva a Zitazonium (tamoxifen) kezelésbe vonható premenopauzában lévő betegek számát 2500-3000 főre becsülte.

A Kérelmező megjegyzi továbbá, hogy Magyarországon egy időben 3500-4000 premenopauzás ER+ beteg is lehet, akik számára a Zitazonium kezelés nem pótolható vagy lecserélhető más kezelésre.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképpen megjegyzi, hogy a publikus gyógyszerforgalmi adatok alapján a jelenleg támogatásban lévő Zitazonium készítmény kezelésben részesülő betegek száma hozzávetőlegesen 5724 fő volt a 2021-es évben.

1. táblázat A Zitazonium 50mg tabletta éves DOT forgalma 2015-2021

Év	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
DOT forgalom	1 345 773	1 427 674	1 492 634	1 551 697	1 592 886	1 624 805	1 559 232

Forrás: TEF saját összeállítás publikus gyógyszerforgalmi adatok alapján.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképp megjegyzi, hogy a Zitazonium DOT forgalma 2015 és 2020 között 21%-ot nőtt, 2020 és 2021 között pedig 4%-ot csökkent. Az infláció a vizsgált időszakban (2015-2021) 18,5%-ra⁵ tehető, amely kisebb mértékű, mint a

Zitazonium forgalmi növekedése. A kért áremelés mértéke meghaladja az időszakban jelentkezett kumulatív infláció mértékét. A Zitazonium 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 kérelmezett ár XXX%-kal magasabb termelői árat jelent, mint a jelenlegi listaár. A kérelmezett XXX Ft termelői ár bruttó fogyasztói áron számítva XXX Ft napi terápiás költséget eredményezne.

2. táblázat A Zitazonium kérelmezett áremelése

Készítmény	Termelői ár (Ft)	Bruttó fogyasztói ár (Ft)	NTK
Zitazonium 10 MG TABLETTA (jelenlegi)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Zitazonium 10 MG TABLETTA (kérelmezett)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: NEAK publikus gyógyszerörzs alapján⁴ saját szerkesztés

A Kérelmező továbbá megjegyzi, hogy a Zitazonium az áremelést követően a tamoxifen terápia helyettesítésére alkalmas aromataz inhibitorok és LHRH kezeléseknél továbbra is jelentősen magasabb lenne az éves kezelési költsége. (lásd 3. táblázat)

3. táblázat A Zitazonium és az aromataz inhibitorok, illetve LHRH kezelések költségeinek összehasonlítása

Készítmény	Termelői ár (Ft)	Bruttó fogyasztói ár (Ft)	Éves kezelési költség bruttó fogyasztói áron
Zitazonium 10 MG TABLETTA (jelenlegi)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Zitazonium 10 MG TABLETTA (kérelmezett)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Anabrest 1 MG filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Etruzil 2,5 MG filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Anabrest 1 mg filmtabletta + Lucrin pds depot 3,75 mg por és oldószer szuszpenziós injekcióhoz előretöltött fecskendőben 1x		-	XXX Ft
Anabrest 1 mg filmtabletta + Zoladex depot 3,6 mg implantátum előretöltött fecskendőben 1x	-	-	XXX Ft

Forrás: A Kérelmező által benyújtott áremelési kérelem alapján, saját szerkesztés

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképp megjegyzi, hogy az áremelés következményeképpen a betegek által fizetett térítési díj nem változna, ugyanis a támogatás mértéke 100%, és a betegek által térítendő dobozköltség változatlan maradna.

5.3.Költségvetési hatás

A Kérelmező a költségvetési hatáselemzés során a Zitazonium jelenlegi és a kérelmezett árát figyelembe véve, bruttó fogyasztói áron számolt éves kezelési költségeit hasonlítja össze az aromatáz inhibitorok és LHRH terápiák éves költségeivel 2500 beteg esetén.

A Kérelmező által bruttó fogyasztói áron becsült költségvetési hatás XXX millió forintról XXX millió forintra növekedne, amely XXX millió forint többlet-támogatáskiáramlást jelentene.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítő számításokat végzett, amelyek során a 2021-es DOT forgalmi adatokkal számolva, támogatott áron a bruttó támogatás kiáramlás XXX millió forintról XXX millió forintra növekedne az áremelés következtében, amely XXX millió forint többlet-támogatáskiáramlást jelentene a finanszírozó részére. (lásd 4. táblázat)

4. táblázat Az áremelést követő becsült bruttó és nettó költségvetési hatás (támogatott áron)

Év	Dot forgalom	Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (Zitazonium, jelenlegi ár)	Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (Zitazonium, kérelmezett ár)	Becsült nettó támogatás-kiáramlás
2021	1 554 030	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: NEAK forgalmi adatok alapján⁶ saját szerkesztés

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1.Orvosszakmai limitációk

A Kérelmező nem mutatta be az adott egészségügyi eljárás alkalmazását támogató egyéb szempontokat.

6.2.Egészség-gazdaságtani limitációk

A támogatási kérelem részeként bemutatott elemzések legfőbb limitációja, hogy az áremelést a Kérelmező nem indokolta meg a kérelemben, az áremelés mértékét, pedig nem támasztotta alá gazdasági érvekkel. A limitáció hatása nem számszerűsíthető.

A betegszámbecslés nem megalapozott, valamint a NEAK forgalmi adatai alapján a Kérelmező által becsült 2500 fős betegszám valószínűleg jelentősen alulbecsült. A limitáció hatása nem számszerűsíthető.

A költségvetési hatás során végzett számítások során bruttó fogyasztói árakkal számolt támogatás kiáramlás helyett. A limitáció hatása jól számszerűsíthető.

7. Nemzetközi kitekintés

A Technológia-értékelő Főosztály által követett nemzetközi HTA irodák oldalain nem érhető el releváns értékelés a kérelmezett készítménnyel 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.

Magyarországon a tamoxifen hatóanyag kizárólag a kérelem tárgyát képező készítményben érhető el társadalombiztosítási támogatással.

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.

Az áremelés nettó költségvetési hatása a 2021-es és DOT forgalmi adatai alapján XXX millió Ft körül lenne.
