

Nyilvános összefoglaló

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Sabril 500 mg filmtabletta 100x** készítmény **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga az **N03AG04** ATC kódú **vigabatrin**, mely **jelenleg támogatott**.

A **Sabril 500 mg filmtabletta 100x** készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül**:

Normatív 0%

Emelt, indikációhoz kötött támogatás:

Eü90 5/a2.: *Epilepszia, az 5/a1. pontban felsorolt szerekre dokumentált rezisztencia esetén*

A **Sabril 500 mg filmtabletta 100x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Szekunder generalizációval járó vagy anélküli terápia rezisztens, parciális epilepsziás betegek egyéb antiepileptikummal való kombinált kezelése, olyan esetekben, amikor egyéb gyógyszerkombinációk hatástalannak bizonyultak vagy velük szemben intolerancia áll fenn.”

1 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

1.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az epilepszia krónikus központi idegrendszeri kórállapot. Fő klinikai jellemzői az ismétlődő, rövidebb-hosszabb rohamszerű események (epilepsziás rohamok), amelyek általában spontán lépnek fel és önmaguktól szűnnek. Az epilepszia kialakulása olyan kórfolyamatok következménye, amik az idegsejtek ingerlékenységének tartós és kórosan fokozott megváltozását okozzák.

Az epilepszia betegség terápiájának célja a rohammentesség elérése és az életminőség javítása. A terápia gyógyszeres, sebészi és egyéb elemekből áll.

Az epilepszia betegség fő terápiás módszere a gyógyszeres kezelés. Jelenleg Magyarországon törzskönyvezett vagy közvetlenül törzskönyvezés előtt álló antikonvulzív gyógyszerhatóanyagok a hazai irányelv szerint: acetazolamid, ACTH, diazepam, eslicarbazepin (ESL), ethosuximid (ESM), felbamát (FBM), fenitoin (PHT), fenobarbitál (PB), gabapentin (GBP), karbamazepin (CBZ), klobazam (CLB), klonazepam (CLO), lakozamid (LAC), lamotrigin (LTG), levetiracetam (LEV), nitrazepane (NTZ), oxcarbazepin (OXC), pregabalin, primidon (PRM), retigabin (RG), rufinamid (RUF), steroid, sulthiam, (SUL), tiagabin (TGB), topiramát (TPM), valproát (VPA), vigabatrin (VGB), zonisamid (ZNS).

A gyógyszer-rezisztens betegek 30-40%-nál a műtéti kezelés szüntetheti meg a rohamokat. Különösen jó prognózist mutatnak az idiopátiás generalizált epilepsziák (a betegek több mint 90%-a rohammentes lesz megfelelő gyógyszeres kezelés mellett).

Speciális esetekben pszichoterápiás eljárások (stresszkezelés, szorongáscsökkentés, rohamgátló magatartás terápia), biológiai (pl. bio-feedback), illetve kombinált sebészeti-biológiai módszerek (pl. nervus vagus stimuláció) egészítik ki a gyógyszeres kezelést. Összességében elmondható, hogy az epilepszia jól kezelhető betegség, a betegek 70-75%-a rohammentessé válik a megfelelő antiepileptikumok hatására.

1.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Magyarországon az alábbi antiepileptikumok (ATC kód: N03Axxx) rendelkeznek támogatással a jelenleg érvényes PUPHA törzs szerint: brivaracetam, eslicarbazepine, felbamát, fenitoin, fenobarbitál, karbamazepin, klonazepám, lakozamid, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepine, perampanel, szultiam, topiramate, valproinsav, vigabatrin, zonisamid.

Epilepszia indikációra (**Eü90 5/a1**) emelt támogatásban az alábbi hatóanyag-tartalmú készítmények részesülnek: valproinsav, klobazam, karbamazepin, szultiam, klonazepám, fenobarbitál.

Az **Eü90 5/a2** ponton az alábbi indikációra adható készítmények szerepelnek: „Epilepszia, az 5/a1. pontban felsorolt szerekre dokumentált rezisztencia esetén.” Ezek a készítmények hatóanyagai a következők: gabapentin, lamotrigin, oxcarbazepine, vigabatrin.

Az **Eü90 5/a3** szerint az 5/a1- 5/a2 pontokban felsorolt szerekre dokumentált rezisztencia esetén pedig a következő hatóanyag tartalmú készítmények részesülnek emelt támogatásban:

brivaracetam, eslicarbazepine, lackozamid, levetiracetam, perampanel, topiramát, zonisamid. **Hiba! A könyvjelző nem létezik.**

Az NNGYK gyógyszer-adatbázisában a helyettesíthetőségi listában nem szerepel helyettesítő termék a Sabril 500 mg filmtablettára.

Vigabatrin hatóanyag tartalmú készítmény nem kapott kontingens engedélyt 2020 óta.

A TéF megjegyzi, hogy a kérelmezett készítmény hiányjelenséggel volt érintett Magyarországon 2023. március – június között.

2 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

2.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján:

Hatásmechanizmus

A vigabatrin egy jól ismert hatásmechanizmusú antiepileptikum. A vigabatrin-kezelés a legfontosabb gátló neurotranszmitter, a GABA (gamma-aminovajsav) koncentrációjának emelkedését váltja ki. Ez a vigabatrin szelektív és irreverzibilis GABA-transzamináz (a GABA lebontásáért felelős enzim) gátló hatásának tulajdonítható.

Alkalmazás módja

A Sabril szájon át alkalmazandó, naponta egyszer vagy kétszer, étkezés előtt vagy után kell bevenni.

Amennyiben az epilepszia nem javul klinikailag szignifikáns mértékben a megfelelő beállítást követően, a vigabatrin-kezelés nem folytatható. A vigabatrint ekkor fokozatosan kell megvonni, szoros orvosi ellenőrzés mellett.

Dozírozás

A Sabril-kezelést csak neurológus, gyermek neurológus vagy epilepszia kezelésében járatos szakember vezetheti be. A kezelés során neurológus/gyermek neurológus/epileptológus által végzett rendszeres orvosi ellenőrzés szükséges.

Felnőttek

A maximális hatás általában a 2-3 g/nap dózistartományban alakul ki. Napi 1 g kezdő dózist kell a beteg aktuális antiepileptikus gyógyszereléséhez adni. A napi dózis ezután 0,5 g-mal emelhető hetente, a gyógyszerre adott reakció és tolerancia függvényében. Az ajánlott legmagasabb dózis 3 g/nap. Napi 3 g feletti dózisokban történő alkalmazás csak kivételes körülmények esetén ajánlott a mellékhatások szoros monitorozása mellett.

A hatás és a plazmakoncentráció között nincs közvetlen összefüggés. A hatástartam jobban függ a GABA-transzamináz enzim újrászintézisének mértékétől, mint a gyógyszer plazmaszintjétől (lásd 5.1 és 5.2 pontok).

Gyermekek és serdülők

Rezisztens, parciális epilepszia

Az ajánlott kezdő dózis újszülöttek, gyermekek és serdülők esetében 40 mg/ttkg/nap. A testtömeg szerinti adagolási ajánlások a következők:

Testtömeg:

10–15 ttkg:	0,5–1 g/nap
15–30 ttkg:	1–1,5 g/nap
30–50 ttkg:	1,5–3 g/nap
>50 ttkg:	2–3 g/nap

Az ajánlott maximális dózisok nem léphetők túl.

Idősek és vesekárosodásban szenvedő betegek

Mivel a vigabatrin a vesén át eliminálódik, elővigyázatossággal alkalmazandó idős korban és főként 60 ml/perc alatti kreatinin-clearance esetén. A dózis vagy az adagolás gyakoriságának módosítását fontolóra kell venni. Az érintett betegeknek ugyanis alacsonyabb fenntartó dózis is elegendő lehet. Ezen betegeket fokozottan figyelni kell egyes mellékhatások tekintetében, mint a szedáció és a zavartság (lásd 4.4 és 4.8 pontok).

Hatásosság, biztonságosság

A kérelmezett technológia hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban nem merült fel új információ.

2.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

A kérelmezett technológia a szakmai irányelvekben ajánlottként szerepel.

Jelenleg érvényes hazai szakmai irányelv nem áll rendelkezésre. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium irányelve „Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és az epilepsziás betegek gondozásáról” 2020-ig volt érvényes.

A hazai irányelv a vigabatrint első választandó szerként olyan speciális helyzetekben és ritka epilepszia szindrómákban ajánlja, mint a multirezisztens epilepszia és a West-szindróma. West-szindróma esetén a vigabatrin alternatívaként pedig ACTH-t vagy per os szteroidot javasol az irányelv, ezek hatástalansága esetén pedig immunglobulin jöhet szóba.

Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE) 2013-ban frissítést adott ki a 2006-ban készült jelentéséhez, amely az epilepsziaellenes gyógyszerek hatékonyságát és hatásosságát tekinti át az epilepsziás rohamok és szindrómák kezdeti monoterápiájaként.

Az alábbi táblázat rohamformák és epilepszia szindrómák szerint tárgyalja a monoterápiák klinikai kísérleteit és evidenciaszintjét.

Seizure type or epilepsy syndrome	Class I studies	Class II studies	Class III studies	Level of efficacy and effectiveness evidence (in alphabetical order)
Adults with partial-onset seizures	4	I	34	Level A: CBZ, LEV, PHT, ZNS Level B: VPA Level C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB Level D: CZP, PRM
Children with partial-onset seizures	I	0	19	Level A: OXC Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB Level D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Elderly adults with partial-onset seizures	I	I	3	Level A: GBP, LTG Level B: None Level C: CBZ Level D: TPM, VPA
Adults with generalized onset tonic-clonic seizures	0	0	27	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA Level D: GBP, LEV, VGB
Children with generalized-onset tonic-clonic seizures	0	0	14	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA Level D: OXC
Children with absence seizures	I	0	7	Level A: ESM, VPA Level B: None Level C: LTG Level D: None
Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)	0	0	3	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, VPA Level D: GBP, LEV, OXC, STM
Juvenile myoclonic epilepsy (JME)	0	0	I	Level A: None Level B: None Level C: None Level D: TPM, VPA

1. táblázat A vizsgálatok összefoglalása és a bizonyítékok szintje az egyes rohamformákra és epilepsziászindrómákra vonatkozóan.

Hiba! A könyvjelző nem létezik.

A vigabatrin hatásosságát és eredményességét felnőtt fokális epilepszia kezelésére C szintű evidencia támasztja alá, gyermek fokális epilepszia kezelésére szintén C szintű, míg felnőtt generalizált tónusos-klónusos rohamokra D szintű evidencia támasztja alá. **Hiba! A könyvjelző nem létezik.**

Fokális, terápiareszisztens epilepszia

Az Amerikai Epilepszia Társaság (American Epilepsy Society, AES) és az Amerikai Neurológiai Akadémia (American Academy of Neurology, AAN) közös fejlesztésű irányelve a terápiareszisztens epilepszia másod- és harmadgenerációs antiepileptikumokkal való kezeléséről 2004-ben készült. Az irányelvhez frissítést adtak ki 2018-ban, 2021-ben pedig megerősítésre került.

Az irányelv ajánlását a terápiareszisztens fokális epilepszia rohamgyakoriságainak csökkentésére az alábbi táblázat foglalja össze:

ANTIEPILEPTIKUM	MEGJEGYZÉS	AJÁNKLÁS SZINTJE
-----------------	------------	------------------

azonnali felszabadulású pregabalin és perampanel	terápiarezisztens felnőttkori fokális epilepszia (TRAPE)	A
vigabatrin	TRAPE (nem elsővonalbeli, retinopátia kockázat, kiegészítő terápia)	
rufinamid	TRAPE, Lennox-Gastaut-szindróma (LGS) esetén (kiegészítő terápia)	
lakoamid, eszlikarbazepin és retard topiramát	TRAPE	B
azonnali és retard lamotrigin	TR generalizált tónusos-klónusos (GTC) rohamokkal járó generalizált epilepszia esetén felnőtteknél	
levetiracetam	TR gyermekkori fokális epilepszia (TRCFE) (1 hónap-16 év) (kiegészítő terápia), TR GTC rohamok és TR juvenilis myoclonus epilepszia esetén	
klobazam	LGS (kiegészítő terápia)	
zoniszamid	TRCFE (6-17 év)	
oxkarbazepin	TRCFE (1 hónap-4 év)	
ezogabin	TRAPE (bőr és a retina elszíneződésének komoly kockázatával jár)	
klobazam	TRAPE	C
oxkarbazepin-XR	TRAPE	
klobazam eszlikarbazepin lakoamid perampanel pregabalin rufinamid tiagabin vigabatrin	TRCFE kiegészítő terápiaként hatásosság nem ismert	U

2. táblázat Az irányelvi ajánlások terápiarezisztens fokális epilepszia rohamgyakoriságainak csökkentésére. (Készítette a TéF az irányelv alapján)

Az irányelv ajánlása szerint a vigabatrin elsővonalban nem ajánlott, de hatékony kiegészítőterápia lehet terápiarezisztens felnőtt fokális epilepsziában (két Class I besorolású klinikai vizsgálat alapján). A vigabatrin előnyeit a kockázatokkal, különösen az irreverzibilis retinopátia kockázatával szemben kell mérlegelni. Gyermekkori terápiarezisztens fokális epilepsziában hatásosságára vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Szekunder generalizációkor a fokálisan kezdődő epilepsziás roham generalizálódik. 2017-ben a szekunder generalizációt az ILAE bizottsága új elnevezéssel illette, mely a „focal to bilateral tonic-clonic” epilepszia.

West-szindróma (infantilis spasmus)

Az Amerikai Neurológiai Akadémia (AAN) és a Gyermekek Neurológiai Társaság (CNS) 2004-es infantilis spasmus kezeléséről szóló irányelvéhez 2012-ben készült frissítés. Az irányelv ajánlása a következőket tartalmazza.

Az infantilis spasmus kezelésében megfontolandó az alacsony dózisú ACTH alkalmazása. Az ACTH vagy a vigabatrin hasznos lehet a csecsemőkori görcsök rövid távú kezelésére, az ACTH-t előnyben részesítve a vigabatrinnal szemben. Hormonális terápia (ACTH vagy prednizolon) vigabatrin helyett történő alkalmazása megfontolandó a fejlődés kimenetelének lehetséges javítása érdekében. A hormonális vagy vigabatrin terápia mihamarabbi elkezdése feltehetőleg javítja a gyermek hosszú távú fejlődését.

A Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE) ajánlást adott ki 2022-ben azokra az esetekre, ha bizonyos antiepileptikumok átmenetileg nem hozzáférhetők. Az irányelv West-szindróma esetén a következőket javasolja:

A diagnózis felállítása után a választott kezelés a kombinált szteroid- és vigabatrin-terápia kivéve, ha a tuberosus sclerosis diagnózis igazolt, ekkor a vigabatrin önmagában elegendő. Vigabatrin hiányában csak szteroidokat lehet alkalmazni. Ha prednizolon nem áll rendelkezésre, hidrokortizon használható. A szteroidkúrát rövid ideig lehet csak alkalmazni.

A vigabatrint általában hosszabb ideig alkalmazzák, de ha a görcsök megszűntek, és a vigabatrin nem áll rendelkezésre, akkor abbahagyható. A görcsök fennmaradása esetén (és olyan helyzetekben, amikor hormonális kezelés vagy vigabatrin nem áll rendelkezésre) a másodvonalbeli kezelések közé tartoznak a benzodiazepinek (pl. klobazám, nitrazepám, klonazepám), a topiramát vagy a levetiracetám.

3 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

3.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező költségminimalizációs elemzést készített, melyben a Sabril készítmény éves terápiás költségét hasonlítja össze a jelenlegi és kérelmezett árszinten.

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.

3.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzés bemeneti adatait a Kérelmező publikus finanszírozói nyilvántartásokból és a vizsgált készítmény alkalmazási előírásából származtatta. A kérelem áremelésre irányul, így ezzel összhangban az egészségi állapot változására vonatkozó információt az elemzés nem tartalmaz.

3.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a Sabril készítmény termelői árának XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelését kérelmezi. A kért XXX %-os áremelést követően a készítmény bruttó fogyasztói ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik.

A Kérelmező az áremelést kedvezőtlen makrogazdasági tényezőkkel indokolta. A szállítási és járulékos logisztikai költségek növekedését, illetve a forintárfolyam utóbbi években tapasztalt gyengülését emelte ki.

Az áremelés eredményeképp a Sabril készítmény bruttó fogyasztói áron számított napi terápiás költsége XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne.

4 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

4.1 Becsült betegszám

A Kérelmező korábbi évek forgalmi adatai alapján becsülte a Sabril készítmény várható forgalmát, mely 2024-re 479 doboz, 2025-re 494 dobozt becsült.

3. táblázat: A vigabatrin hatóanyagú készítmények forgalma, 2020-2023

	2020	2021	2022	2023
Sabril 500mg filmtabletta	4 161	4 164	3 865	2 211

Forrás: TEF saját szerkesztés a NEAK Gyógyszerforgalmi adatai alapján

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a vigabatrin hatóanyagú készítmények piacán az utóbbi években forgalom csökkenés figyelhető meg. A forgalomcsökkenést a kérelmező a készlethiánnyal indokolta. Támogatási kategória tekintetében az emelt jogcímen megjelenő forgalom meghatározó.

4.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A készítmény (áremeléssel és áremelés nélküli) terápiás költségeinek jellemzése napi terápiás költségen tehető meg.

A Technológia-értékelő főosztály megjegyzi, hogy a készítmények emelt (90%) támogatási technikája miatt az áremelés hatása – annak elfogadása esetén – a betegek által fizetendő térítési díjakban is jelentkezni fog. Emelt (90%) támogatás mellett a jelenlegi XXX Ft térítési díj XXX Ft-ra emelkedik a Sabril készítmény esetén.

4.3 Költségvetési hatás

A Kérelmező összegzett becslése alapján a Sabril készítmény esetén összesen, listaáron, változatlan forgalom mellett évente XXX Ft lenne az áremelés költségvetési hatása. A nettó költségvetési hatás döntő mértékben az emelt jogcímen koncentrálódik.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a becsült dobozforgalom alapján a jelenlegi árhoz képest az áremelés hatására a várható többlet-támogatáskiáramlás XXX Ft évente.

5 A benyújtott elemzés limitációi

5.1 Orvosszakmai limitációk

A kérelmezett készítmény hiányjelenséggel volt érintett Magyarországon 2023. március – június között.

Más vigabatrin hatóanyag-tartalmú készítmény nincs a társadalombiztosítási támogatásba befogadva.

5.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály nem azonosított olyan egészség-gazdaságtani limitációt, ami befolyásolná az elemzés eredményeit, vagy az abból levonható következtetéseket.

6 Nemzetközi kitekintés

A francia HAS 2016. október 05-én kelt állásfoglalása alapján a Sabril 500 mg készítményre a Bizottság kedvező véleményt ad a társadalombiztosításba való befogadásra a forgalomba hozatali engedélyben szereplő javallatok tekintetében.

A TéF által követett többi HTA iroda nem tett közzé értékelést a készítménnyel kapcsolatban.

7 Konklúzió

A kérelem áremelésre irányul, a kérelmezett technológia nyújtotta klinikai előny az áremelés bekövetkezésétől független, nem változik, így a klinikai többletelőny, többlet-egészségnyereség definíciószerűen nem értelmezhető.

A hazai és nemzetközi ajánlások és elérhető irodalmi források alapján az vigabatrin hatóanyag-tartalmú készítmények az epilepszia kezelésében választékbővítő szereppel bírnak, illetve bizonyos esetekben, mint a West-szindróma fokozott jelentőségűek.

A benyújtott kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező a Sabril készítmények XXX%-os (XXX Ft -os) áremelését főként kedvezőtlen makrogazdasági tényezőkkel indokolta. Az áremelés hatása a támogatási technika okán a betegek által fizetendő térítési díjakat is befolyásolná.

A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a Sabril készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. A kérelem támogatása egyértelműen támogatás-kiáramlást jelent a finanszírozó számára, és a támogatási technika miatt magasabb beteg által fizetendő térítési díjakhoz vezet.