

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Fycompa 2mg filmtabletta 7x készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **emelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton: **EÜ 90 5/a3:**

„Epilepszia, az 5/a1- 5/a2. pontokban felsorolt szerekre dokumentált rezisztencia esetén.”

A készítmény hatóanyaga, a perampanel N03AX22 ATC-kódú hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

A Fycompa 2 mg filmtabletta 7x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A Fycompa (perampanel) az alábbiak adjuváns kezelésére javallt:

- parciális görcsrohamok (POS) másodlagosan generalizált görcsrohamokkal vagy anélkül, 4 éves és idősebb betegeknél.

- primer generalizált tónusos-klónusos (PGTC) görcsrohamok 7 éves és idősebb, idiopathiás, generalizált epilepsziás (IGE) betegeknél.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
POS (304-307 vizsg.) PGTCS (332 vizsg.) ≥2 AED-vel nem kontrollálható rohamokkal	Standard AED + Perampanel 2-12 mg	Standard AED + Placebo	≥50%-os válaszadási arányt elért betegek aránya, a roham gyakoriságának %-os változása, rohammentesség aránya, CP + SG, SG változása, mellékhatások.

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

POS: Fokális kezdetű görcsroham, PGTCS: primer generalizált tónusos-klónusos görcsroham, AED: görcsgátló gyógyszer, CP+SG: komplex parciális + szekunder generalizált, SG: szekunder generalizált

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A nemzetközi ajánlások fokális kezdetű görcsrohamban először monoterápiát (karbazepint, lamotrigint, levetiracetámot, oxkarbazepint) majd annak hatástalansága esetén alternatív monoterápiát vagy kombinációs terápiát javasolnak. Fokális epilepsziában add-on terápiaként számos AED (karbazepin, lakozamid, lamotrigin, levetiracetám, oxkarbazepin, perampanel, zonisamid) adható, terápia rezisztens esetekben, 2. add-on terápiaként brivaracetám, cenobamát, eszlikarbazepin acetát, vagy vigabatrin adását javasolják.

Primer generalizált tónusos-klónusos görcsrohamban kezdő terápiaként valproát (kivéve a fogamzóképes nőket), lamotrigin, karbazepin, fenitoin, primidon és topiramát adását javasolják. Add-on terápiaként lamotrigin, levetiracetám, perampanel, valproát, topiramát adható. Terápia rezisztens esetekben, 2. add-on terápiaként brivaracetám, lakozamid, fenobarbitál, primidon és zonisamid adását javasolják.

Az újabb antiepileptikum alkalmazásával sem sikerül a betegek egy részénél tartós rohammentességet elérni.

A nemzetközi ajánlások nem naprakészek (ILAE 2006, AAN 2018), egyes nemzeti ajánlások (NICE 2022, belga szakértői ajánlás 2021) a legújabb antiepileptikumok használatára és költséghatékonyságára vonatkozóan is megfogalmaznak ajánlásokat.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A hazai finanszírozási rendszerben az egyes antiepileptikus szerek szűkítő feltételek mellett támogatottak, így az ellátásban a kezelés három szintjét különböztetik meg; ez a terápiás gyakorlat eltér a nemzetközi irányelvekben javasoltaktól.

A POS-ban a legalább két antiepileptikumra nem reagáló, rezisztens betegek számára az EÜ 90 5/a3 pont alapján brivaracetám, eszlikarbazepin, lakozamid, levetiracetám, topiramát és zonisamid adható. A cenobamát támogatási kérelme elbírálás alatt áll.

PGTC-ben a legalább két antiepileptikumra nem reagáló betegek számára az EÜ 90 5/a3 pont alapján lakozamid, levetiracetám, vagy topiramát adható.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a standard antiepileptikus terápiát tekintette komparátor terápiának, így a standard AED + perampanel kezelést standard AED + placeboval hasonlította össze. Az antiepileptikus gyógyszerkosarat a Kérelmező egy, a beadványhoz nem mellékelte szakértői vélemény alapján állította össze. A standard terápiás gyógyszerkosárba minden, az adott indikációban adható hatóanyag, köztük a terápiarezisztens epilepsziákban adjuvánsként adható (és néhány adott indikációban nem engedélyezett) hatóanyagok is belekerültek.

A komparátorválasztás a hazai egészség-gazdaságtani irányelv és a finanszírozási feltételek alapján **nem megfelelő**. A klinikai gyakorlatban a szakmai irányelveknek megfelelően terápiarezisztens epilepsziában újabb add-on terápiát alkalmaznak, ezek az add-on terápiák tekinthetők komparátornak. A hazai finanszírozási feltételek mellett a releváns EÜ ponton adható készítmények (köztük a perampanel) legalább két AED eredménytelen alkalmazása után alkalmazhatók.

A kasszahatás-elemzésben a Kérelmező a két indikációban a brivaracetámot és lakozamidot jelölte meg, mint komparátort.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A perampanel hatásosságát és biztonságosságát fokális kezdetű görcsrohamban (FOS, régen POS) a 304, 305, 306-os vizsgálatban, primér generalizált klónusos-tónusos görcsrohamban (PGTCS) pedig a 332-es vizsgálatban elemezték. A vizsgálatokban olyan betegeket vontak be, akiknek a betegsége 1-3 egyidejűleg adott antiepileptikummal nem volt kontrollálható.

A **304, 305, és 306-os** vizsgálatok randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált, multicentrikus, az alkalmazott dózisoktól eltekintve identikus tanulmányok voltak, amelyekben felnőttek és serdülők vettek részt. A vizsgálatokban a perampanelt 2, 4, 8 és 12 mg napi adagban adták hozzá a standard antiepileptikus kezeléshez, a kontroll karon a standard kezeléshez placebot adtak. A kezelés kiindulási, titrálási, fenntartó kezelési és utánkövetési szakaszokból állt, az aktív kezelés tartama összesen 19 hét volt. A vizsgálatokat befejező betegek nyílt, kiterjesztett vizsgálatban vehettek részt.

A vizsgálatokat az összesített elemzés szerint összesen 1478 beteg fejezte be, kb. 10%-uk volt serdülő. Az 50%-os válaszadási arány a napi 4 mg perampanellel kezelt betegeknél 28,5%, a napi 8 mg-mal kezeltéknél 35,3%, és a napi 12 mg-mal kezeltéknél 35,0%, míg a placebo karon az arány 19,3% volt. A 28 naponkénti rohamgyakoriság medián csökkenése az aktív karon rendre 23,3%, 28,8%, 27,2 %, szemben a placebo karon mért 12,8%-kal. A placebotól való eltérés mediánja (95% CI) 12,2% (20,1-4,6), 17,9% (24,1-11,8) és 15,8% (23,0-8,7) volt a 4, 8 és 12 mg perampanel esetében. Az eltérés minden dózis esetében szignifikáns volt. A mellékhatások gyakorisága összevethető volt a két karon. Leggyakoribb jelentett mellékhatások: szédülés, aluszékonyság és fejfájás voltak.

A **332-es** vizsgálat generalizált tónusos-klónusos görcsrohamban értékelte a hatásosságot és biztonságosságot. A vizsgálatba 164 12 éves és idősebb, terápia-rezisztens PGTC-ben szenvedő beteget vontak be. A kezelés kiindulási, titrálási, fenntartó kezelési és utánkövetési szakaszokból állt. A titrálási szakaszban a kezelést napi 2 mg perampanellel kezdték és heti 2 mg-mal emelték a 8 mg-os céldózis vagy a tolerált dózis eléréséig.

Az 50%-os válaszadási arány a perampanel karon 64,2%, a placebo karon 39,5% volt ($P=0,0019$). A 28 naponkénti rohamgyakoriság medián csökkenése a perampanel karon 76,5%, a placebo karon 38,4% ($P=0,0001$). A fenntartó periódusban a perampanellel kezelt betegek 30,9%-a, a placebo-kezeltek 12,3%-a rohammentes lett. A placebo karon a betegek 72,0%-ánál, a perampanel karon 82,7%-ánál jelentettek mellékhatást, ezek általában enyhe vagy közepesen súlyos mellékhatások voltak. Két beteg meghalt a vizsgálat alatt, epilepsziás rohamban ill. fulladás miatt. A leggyakoribb mellékhatás szédülés, fáradtság, fejfájás, álmoság és ingerlékenység volt.

4.2. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatokban a placebo + standard anitiepileptikus kezelés összehasonlításában az 50%-os válaszadási arány és 28 naponkénti rohamgyakoriság %-os csökkenése végpontban többletelőny igazolódott.

A relatív hatásosság nem ítélt meg, mert aktív komparátorral végzett klinikai vizsgálat nem áll rendelkezésre és a Kérelmező indirekt összehasonlító elemzést nem mutatott be, ill. nem használta az irodalomban elérhető szisztematikus áttekintéseket és meta-analíziseket. Az egészség-gazdaságtani modell – a nem megfelelő komparátor miatt - nem alkalmas az egészségnyereség meghatározásához.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a pivotális vizsgálatok eredményeit használták fel. A hosszú távú hatásosságot a Kérelmező egy 6 éves longitudinális kohorsz tanulmány eredményei alapján értékelte. A vizsgálat egy centrumban, kis betegszámmal, és a perampanel klinikai vizsgálataitól eltérő populáción zajlott.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a perampanel terápia alapesetben fenntartó terápiával kerül összevetésre. Az elemzés POS (parciális görcsrohamok) és PGTCS (primer generalizált tónusos-klónusos görcsrohamok) kiegészítő és fenntartó terápia indikációs pontra is irányul. Az indikációknak megfelelő adatokkal két modell került beadásra. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 hónapos ciklusokban 33,3 éves időtávval. A betegek átlagéletkora POS indikációban 35 év míg PGTCS-ben 30 év.

A kérelem a kérelmezett terápia kiemelt, indikációhoz kötött támogatására irányul, az EÜ90 5/a3 már meglévő indikációs ponton.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Kérelmező által számszerűsített alapeset a diszkontálás során elkövetett technikai hiba miatt csak 19 évig számol el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereit és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a perampanel, az AED kezeléssel összevető 304, 305, 306, 332 vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, hazai szakorvosok által végzett kérdőíves felmérésből, valamint az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített POS indikációra vonatkozó egészség-gazdaságtani elemzés a perampanel terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,09 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a komparátorként használt AED kezeléssel (XXX Ft) szemben az alapesetben bemutatott 33,3 éves időtávon. A PGTCs indikációban a többlet-egészségnyereség (0,42 QALY) és a költségek pedig (XXX Ft) lesznek az AED terápiával (XXX Ft) szemben. Ennek megfelelően a perampanel terápia alapesetben számított „blended”, azaz az alcsoporthoz előfordulási arányaival súlyozott ICER-e POS (XXX Ft/QALY) és PGTCs (XXX Ft/QALY) indikációban is magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft)

A perampanel terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a roham mentes állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a perampanel gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke POS indikációban 26%, PGTCs indikációban pedig 7%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező DOT és dobozforgalom alapján becsülte meg a perampanel kezelés várható forgalmát a következő négy évre mindkét indikációban (POS, PGTCs) kisserelésenként (2,4,6,8 mg). Az összesített dobozforgalma a Fycompának a befogadást követő 4 évben rendre 252, 2300, 5820, 8730 doboz lesz.

A NEAK adatkérés alapján az EÜ90 5/a1. és EÜ90 5/a2. ponton adható anitiepileptikus kezelés mellett az EÜ90 5/a3. ponton adható brivaracetámot 1280 beteg, lakozamidot 1541, levitiracetámot 6295, és zonisamidot 871 beteg szedte 2021-ben.

A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a publikus gyógyszer törzs, és a publikus forgalmi adatok alapján súlyozott AED készítmények éves átlagköltsége, illetve a Kérelmező saját becslései. A kasszahatás számszerűsítése során támogatotti áron számoltak, az EÜ 90 ponton való támogatásnak megfelelően.

2. táblázat: A Fycompa, a Briviact, a Cosim és az AED gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Éves terápiás költség
Fycompa 8 mg filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Fycompa 6 mg filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Fycompa 4 mg filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Fycompa 2 mg filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Briviact 100 mg fimltabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Briviact 50 mg fimltabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Briviact 25 mg fimltabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Briviact 10 mg fimltabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Cosim 200 mg filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Cosim 150 mg filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Cosim 100 mg filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Cosim 50 mg filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
AED terápiás kosár (PGTCS)	-	-	-	-	XXX Ft
AED terápiás kosár (POS)	-	-	-	-	XXX Ft

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

6.2. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a perampanel terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A rutinszerűen végzett megfigyelés komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

A Kérelmező a POS indikációban leginkább használt brivaracetám hatóanyagot tartalmazó Briviact gyógyszert hasonlítja a perampanel költségeihez, míg a PGTCS indikációban a legalacsonyabb árral és legnagyobb forgalommal bíró lakozamid hatóanyag tartalmú Cosim készítményt hasonlítja a perampanelhez.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A rendelkezésre álló szakmai irányelvek egy része nem korszerű, kevés bizonyíték áll rendelkezésre az egyes gyógyszerek relatív hatásosságát illetően.

Nem áll rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálat a perampanel és más add-on terápia között, indirekt összehasonlítást a Kérelmező nem mutatott be.

A 304-es klinikai vizsgálat eredményei nem konzisztensek a 305-ös és 306-os vizsgálatával, az 50%-os válaszarány nem különbözik szignifikánsan a placebo és aktív karokon, ami a placebo karon észlelt magas válaszaránynak tulajdonítható.

A 332-es vizsgálat titrálási periódusa rövidebb, mint a többi vizsgálaté (4 hetes), alacsony a betegszám és a rohammentességben nem volt szignifikáns a két kar közötti eltérés; valamint nem volt különbség az életminőségben.

Kevés gyermeket vontak be a pivotális vizsgálatokba, a gyermekek vonatkozó evidenciák korlátozottak.

A hazai finanszírozási feltételek és a nemzetközi ajánlások inkonzisztensek.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező komparátorválasztása nem megfelelő. A klinikai gyakorlatban a szakmai irányelveknek megfelelően terápiaerezisztens epilepsziában újabb add-on terápiát alkalmaznak, ezek az add-on terápiák tekinthetők komparátornak. A hazai finanszírozási feltételek mellett a releváns EÜ ponton adható készítmények (köztük a perampanel) legalább két AED eredménytelen alkalmazása után alkalmazhatók. Továbbá a Kérelmező által megjelölt terápiás kosár tartalmaz olyan hatóanyagokat, amelyek szintén két AED eredménytelen alkalmazása után adhatóak. Kiegészítő elemzés hiányában a költséghatékonyság nem megítélhető, ennek okán az elemzés döntés-előkészítési célú felhasználása korlátokba ütközik. Ezen limitáció nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

A költségvetési hatás elemzés limitációja, hogy a publikusan elérhető információk alapján az elemzésben vizsgált brivaracetám hatóanyagú Briviact készítmény forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai és a NEAK között támogatásvolumen-szerződés (mennyiséghez kapcsolódó) volt érvényben 2021.12.31-ig. A szerződés megújítása esetén a tényleges ár eltérhet a publikus listaártól, mely befolyásolhatja az elemzés konklúzióját POS indikációban.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE nem értékelte a perampanelt.

Az SMC FOS-ban feltételekkel támogatja az alkalmazását (második add-on terápiaként, PAS keretében). PGTCs-ben nem támogatja az alkalmazását.

Az IQWiG nem talált bizonyítékot a hozzáadott értékre.

A CADTH mindkét indikációban feltételekkel támogatta az alkalmazást (a kezeléssel egyidejűleg legalább két AED szedése, csak akkor adható, ha a kevésbé költséges AED-k nem hatásosak, epilepszia-szakértő alkalmazhatja, csökkentse az árat).

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a standard terápiához adott perampanel többletelőnyt nyújt a standard terápiához adott placeboval szemben a kért indikációkban. A placebohoz képest kimutatott többletelőnyt kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollált fázis 3-as vizsgálatok támasztják alá. **A relatív hatásosság nem ítéltető meg**, mert aktív komparátorral végzett klinikai vizsgálat nem áll rendelkezésre és a Kérelmező indirekt összehasonlító elemzést nem mutatott be. A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest. A megjelölt indikációban fennáll a kielégítetlen terápiás szükséglet, mivel a számos forgalomban lévő antiepileptikum ellenére a betegek >30%-nál terápia-rezisztencia, vagy intolerancia észlelhető.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Fycompa alkalmazásával többletköltséget és többlet-egészségnyereséget számszerűsített a fenntartó terápia komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak, ugyanis a 304, 305, 306 klinikai vizsgálatok eredményei nem tekinthetők konzisztensnek. A benyújtott elemzés alapján az AED komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között POS indikációban legalább XXX%-os PGTCs indikációban, pedig XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a perampanel költséghatékonyságának igazolásához. A Fycompa társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást jelent a finanszírozó részére.

A nem megfelelő komparátorválasztásból következően, kiegészítő elemzés hiányában a költséghatékonyság nem megítélhető, ennek okán az elemzés döntés-előkészítési célú felhasználása korlátokba ütközik.