

Vezetői összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Vyndaqel 61 mg lágy kapszula, 30x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes elszámolású** támogatását kéri a következő **új, létesítésre javasolt indikációs ponton**:

„*Vad típusú transtiretin amiloidózis okozta cardiomiopátia (ATTR-CM).*”

A készítmény hatóanyaga, a N07XX08 ATC-kódú **tafamidis**, mely jelenleg nem támogatott.

A Vyndaqel 61 mg lágy kapszula, 30x alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„*A Vyndaqel a vad típusú vagy örökletes transthyretin amyloidosis kezelésére javallott cardiomyopathiában (ATTR-CM) szenvedő felnőtt betegeknél.*”

Megjegyzendő, hogy a Vyndaqel korábban, 2011-ben engedélyezett, 20 mg-os készítményének terápiás javallata a következő:

„*A Vyndaqel a transthyretin amyloidosis kezelésére javallott I. stádiumú, tünetekkel járó polyneuropathiában szenvedő felnőtt betegeknél, a perifériás neurológiai károsodás késleltetésére.*”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	vad típusú transtiretin amiloidózis okozta cardiomiopathia (ATTR-CM)	tafamidis 61 mg	placebo	halálozás hospitalizáció életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	vad típusú vagy örökletes ATTR-CM betegek	tafamidis 80 mg és 20 mg	placebo	mortalitás cardiovascularis esemény miatti hospitalizáció 6MWT KCCQ OS életminőség (post-hoc elemzés)
	egészséges önkéntesek	tafamidis 61 mg	tafamidis 80 mg	bioekvivalencia
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	vad típusú ATTR-CM betegek	tafamidis 20 mg és 80 mg poolozott eredményei	placebo	halálozás hospitalizáció életminőség

Forrás: TÉ saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az transztiretin amiloidózis (ATTR) kezelésére alkalmazható kezelések - melyek egy része engedélyezés vagy fejlesztés alatt áll - hatásmechanizmus alapján csoportosítva a következők:

- az amiloid szintézis csökkentése: májátültetés, inoterszen, patizirán („gén silencing”),
- tetramer stabilizálás: tafamidisz, difluniszal, acoramidisz,
- a lerakódás eliminációja: doxiciklin, doxiciklin-TUDCA, zöldteakivonat, antitest.

Az **Európai Kardiológus Társaság (ESC)** 2021-ben megjelent szívamyloidosis diagnosztikájáról és kezeléséről szóló állásfoglalása alapján általánosságban a tafamidisz választása javasolt szívérintettségű ATTR esetén ésszerű túlélési prognózissal rendelkező betegek számára. Míg a patizirán alkalmazása javasolt olyan ATTRv betegek esetében, akiknél az ún. „gén silencer” adása javasolt a tünetekkel járó neurológiai betegség miatt.

A kanadai **CCS – CHFS** (Canadian Cardiovascular Society, Canadian Heart Failure Society) 2020-ban megjelent közös állásfoglalása a tafamidisz elérhetősége esetén javasolja annak alkalmazását ATTR szívamiloidózisban NYHA I-III stádiumú tünetek esetén („erős ajánlás, magas minőségű evidenciák alapján”).

Az amerikai **AHA/ACC/HFSA** (American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Failure Society of America) szívelégtelenség kezelésére vonatkozó, 2022-ben megjelent irányelv ajánlása szerint kiválasztott vad típusú és variáns ATTR szívamiloidózisban és NYHA I-III stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében a javasolt a tafamidisz („erős ajánlást, B szintű, randomizált vizsgálatból származó evidencia”). Az irányelv kiemeli, hogy a 2020-as listaáron a tafamidisz alacsony gazdasági értéket képviselt a szívelégtelenségben szenvedő, vad típusú vagy variáns ATTR-CM betegek esetében („B szintű, nem randomizált vizsgálatból származó evidencia”).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban nem érhető el támogatott terápia. Ritkán máj- ill. szívtranszplantáció alkalmazható.

Jelenleg a betegség tüneteit és szövődményeit kezelő terápiákat alkalmaznak, mint pl. diuretikum szívelégtelenség esetében vagy amidaron pitvarfibrilláció esetében.

Egy hazai összefoglaló alapján a tafamidisz Magyarországon egyedi méltányossággal a neuropathiás indikációval alkalmazandó 20 mg dózisban, továbbá a patizirán egyedi esetekben érhető el.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a komparátor a placebo.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A tafamidisz hatásosságát egy multicentrikus, nemzetközi, kettős vak, placebokontrollos, randomizált, 3 karú vizsgálatban igazolták 441 vad típusú vagy örökletes ATTR-CM-es beteg részvételével.

Az elsődleges Finkelstein-Schoenfeld (F-S) módszer szerinti elemzés alapján előnyösebbnek mutatkozott a tafamidisz a placebóhoz képest 30 hónapon túl ($p < 0,001$). Az elemzés komponenseinek eredményét a következő táblázat mutatja.

2. Táblázat: A pivotális vizsgálat eredményei

Kezelési csoportok	Tafamidisz-meglumin 20mg	Tafamidisz-meglumin 80mg	Placebo
Betegszám	88	176	177
	264		177
Teljes halálozás	30,2%-os csökkenés		
HR	0,698		
95% CI	0,508 - 0,958		
p	0,0259		
A cardiovascularis okból bekövetkező hospitalizáció gyakorisága	32,4%-os csökkenés		
HR	0,6761		
95% CI	0,5639 - 0,8107		
p	<0,0001		
a kiindulástól 30. hónapig számított, 6 perces járástesztben bekövetkező változás	LS átlag 75,68 m SE: 9,236 m		
p	<0,0001		
a kiindulástól 30. hónapig számított, KCCQ-OS-sel mért életminőségben bekövetkező változás	LS átlag 13,65 pont SE: 2,130 pont		
p	<0,0001		

Forrás: EMA – Assessment Report

Az F-S módszert az egyes dóziscsoportokra külön-külön alkalmazva a tafamidisz egyaránt csökkentette az összmortalitást, valamint a cardiovascularis esemény miatti hospitalizáció gyakoriságát mind a 80 mg, mind a 20 mg dózisban a placebóhoz képest. Az elsődleges elemzés eredményei a 6MWT-re és a KCCQ OS-re vonatkoztatva a 30. hónapban statisztikailag szignifikánsak voltak mind a 80 mg, mind a 20 mg dózisú tafamidisz-megluminra a placebóval szemben, mindkét dózis esetén hasonló eredményekkel.

A vad típusú betegek körében a bármilyen okból bekövetkező halálozás a 30. hónapos eredmények alapján számszerűleg kedvezőbb volt a tafamidisz esetében a placebóhoz képest: HR= 0,706; 95% CI: 0,474 – 1, 052; $p=0,0875$. A 60. hónapos eredmények alapján statisztikailag szignifikánsan kedvezőbb volt túlélés valószínűsége a tafamidisz karon a placebóhoz viszonyítva: HR=0,61; CI95%: 0,43-0,87; $p=0,006$.

A 61 mg tafamidisz hatásossági adatai nem állnak rendelkezésre, mivel ezt a formulát nem értékelték a kettős vak, placebokontrollos, randomizált, fázis 3 vizsgálatban. A 61 mg tafamidisz relatív biohasznosulása hasonló a 80 mg tafamidisz-megluminhoz dinamikus egyensúlyi állapotban.

A nemkívánatos események gyakorisága a 80 mg tafamidisz-megluminnal kezelt betegeknel általában hasonló és összehasonlítható volt a placebóval. A 61 mg-os tafamidisz biztonságossági adatai nem állnak rendelkezésre, mivel ezt a készítményt nem értékelték a kettős vak, placebokontrollos, randomizált fázis 3 vizsgálatban.

4.2. Relatív hatásosság

A tafamidisz placebóhoz viszonyított hatásosságát és biztonságosságát a 4.1. fejezetben bemutatott ATTR-ACT vizsgálat jellemzi.

A TéF számításai szerint az egy haláleset elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő kb. 312 személy-hónap a komparátor technológiához viszonyítva a vad típusú ATTR-CM betegek körében. A minimálisan szükséges betegszám és az évente megnyert életek száma az ATTR-ACT LTE vizsgálatban megfigyelt átlagos kezelési időre vonatkozó adat hiányában nem számolható.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A költség-hasznossági elemzés hatásosságra vonatkozó adatai a 4.1. fejezetben bemutatott ATTR-ACT vizsgálatból származnak.

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 tafamidisz terápia alapesetben a placebóval kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 havi ciklusokban (félciklus korrekciót alkalmazva) 30 éves időtávval, tehát a betegkör átlagéletkorát (74,34 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést az ATTR-ACT klinikai vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a vad típusú transztiretin amiloidózis okozta kardiomiopátiában szenvedő felnőtt betegek NYHA I-II-III stádiumú betegek kezelési szándék (ITT) szerinti csoportjában.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A modell 3 fő állapotot különböztet meg: az *életben lévő betegek - transzplantáció nélküli betegek*, *Életben lévő betegek - transzplantáción átesett (1 hónapon belül)/ (2 vagy több hónapja)* és a *Halál* állapota. A teljes túlélés számításait a mortalitási adatok hosszútávú extrapolációjából számítják, a kardiovaszkuláris események, valamint a bármely egyéb ok miatti hospitalizáció forrása szintén a pivotális vizsgálat. A hasznossági adatokat az előbbi vizsgálat Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) kérdőívéből, angol EQ-5D-3L értékkészletből és EQ-5D vizuális analóg skála eredményéből, valamint ezek post-hoc elemzéséből használták fel, egyéb hasznossági értékekhez kapcsolódó adatok szekunder forrásokból származnak. Az erőforrás-felhasználási mintázatok költségét járóbeteg és fekvőbeteg eljárástörzsek (OENO kézikönyv és HBCS súlyszám forintértékek) alapján határozták meg. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a tafamidisz terápia esetében többlet-egészségnyereséget (2,90 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a placebo komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a tafamidisz terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, ritka betegség esetén meghatározott küszöbértéke.

A tafamidisz terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a NYHA II stádiumban élő állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a tafamidisz gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám elvi maximuma 208 fő a tafamidisz terápia esetében figyelembe véve a vad típusú ATTR-CM mentén képzett alpopulációk szerinti 9% – 20,0% – 38% – 55,0%-os várható piaci részesedést. Az 1-4. évi betegszám rendre az 1., 2., 3., és 4. év végére 18 – 42 – 78 és 114 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a tafamidisz listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft. Az alkalmazási előírás alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. Az kezelés nélküli állapotban nincs különálló gyógyszeres terápiás költség.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, bruttó nagykereskedelmi áron számított, a tafamidisz terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX – XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4.

évben, amely tisztán gyógyszerköltség. A kezelés nélküli költségeket is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás a megegyezik a bruttó költségvetési hatással.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

- Diagnózis

Gyanú esetén fel kell állítani az etiológiai diagnózist az ATTR-CM megerősítése és az AL (könnyűlánc) amyloidosis kizárása érdekében a tafamidisz alkalmazásának megkezdése előtt, megfelelő értékelő eszközök, mint például: csontszcintigráfia és vér/vizeletvizsgálat, és/vagy biopsziás szövettani értékelés és a transthyretin (TTR) vad típusúként vagy örökletesként való genotipizálásának használatával.

- Populáció

Nem állnak rendelkezésre publikált adatok a vad típusú betegek eredményeire vonatkozóan a demográfiai és morbiditási jellemző különböző csoportjai vonatkozóan (pl. NYHA stádium szerint).

- Végpontok

Megjegyzendő, hogy az IQWiG értékelése alapján a kardiovaszkuláris okból bekövetkező hospitalizáció végpont magas kockázatú, mivel a hospitalizáció definíciója változott a vizsgálat során, melynek eredményekre gyakorolt hatása nem világos.

- Eredmények

A mortalitásbeli előny 18 hónapos kezelésen túl jelentkezik.

Az ATTR-ACT vizsgálat és kiterjesztése kapcsán egy szakértői kommentben annak kérdését vetik fel, hogy a különböző életkori csoportok terápiára mutatott válaszában heterogenitását kevésbé vizsgálták. Így nem világos a terápia előnyének mértéke és költséghatékonyága, különösen a vad típusú ATTR esetében, melynek gyakoriság nagyobb lehet a 80 év fölöttiek körében.

Az előre meghatározott, a TTR genotípus és a NYHA stádium alapján végzett alcsoport elemzések szerint az elsődleges végponton előnyösebbnek mutatkozott a tafamidisz, mint a placebo, kivéve a NYHA III. stádiumú betegeket, akik esetében a kardiovaszkuláris okból bekövetkező kórházi kezelések aránya magasabb volt a tafamidiszt kapó betegeknél, mint a placebót kapó betegeknél (76,9% vs. 58,7%). Ezenkívül a kardiovaszkuláris mortalitás is magasabb volt a tafamidisz mellett a placebohoz képest a NYHA III. stádiumú betegeknél: 51,3% vs. 49,2%.

A tafamidisz alkalmazását a betegség lehető legkorábbi szakaszában kell megkezdeni, amikor jobban észlelhető lehet a betegség progressziójára kifejtett klinikai haszon.

Korlátozottan érhetők el klinikai adatok a NYHA IV. osztályú betegek vonatkozásában.

A betegek NYHA stádium besorolásából fakadó eredmények általánosíthatósága limitációkkal terhelt, valamint a végső eredményeket torzíthatja, mivel a NYHA osztályozási rendszer

az egészség-gazdaságtani eredmények ezen betegkörre vonatkoztatottan nem értelmezhetők és nem prediktálhatók. Nem állnak rendelkezésre 5 éven túli klinikai evidenciák, így az 5 éven túli hatásosság mértéke bizonytalansággal terhelt, ezért az 5 éven túl alkalmazott, extrapolált számítások torzíthatják a végső eredményeket.

További limitáció a modellezett betegek átlagéletkora. A pivotális vizsgálatban a teljes betegkör átlagéletkora 74,3 év volt, ebből a vad típusú betegek életkorát a TêF célzott irodalomkutatással nem tudta azonosítani. A NICE által publikált értékelésben a bemutatott epidemiológiai jellemzés alapján az ATTR-CM betegek átlagosan 78 évesek a diagnózis felállításának pillanatában, vagyis a betegek átlagéletkora alulbecsült lehet. A limitáció jól számszerűsíthető, az egészségnyereséget, valamint a költségeket is érintő tényező, melynek hatása önmagában jelentős, azonban az elemzés konklúzióját nem befolyásolja.

A halandósági táblákhoz tartozó számszerűsíthető limitáció, hogy a modell nem a magyar átlagpopuláció nemek szerinti mortalitásával kalkulál, ennek hatása érinti az inkrementális költségeket, valamint az egészségnyereséget is.

A Kérelmező nem nyújtotta be a hasznossági súlyokat bemutató elemzéseket. A pivotális vizsgálatból származtatott értékkészlet magyar hasznossági súlyokra történő adaptációja nem történt meg.

Az elemzés limitációja, hogy a benyújtott klinikai evidenciák alapján nem indokolt a relatív dózisintenzitás alkalmazása.

A kezelés abbahagyásáig eltelt idő (TTD) alkalmazása, a kizárólag a költségoldalon történő figyelembe vétellel, torzírtja az eredményeket, mivel a modell a terápiás hatással kalkulál azon betegkörben is, akik nincsenek terápián, ez pedig koncepcionálisan nem alátámasztott feltételezés. Annak klinikai hatását a modell nem részletezi, hogy mennyivel csökken azon betegkör egészségnyeresége, akik a tafamidisz karon elhagyják a terápiát.

A Vyndaqel, egy másik, 20 mg 30x-os kiszerezésében dobozforgalomhoz és határértékhez kötött támogatásvolumen szerződés volt érvényben (2021. december 31-ig), a szerződés esetleges meghosszabbításáról publikusan nem érhető el információ.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE (2021), az NCPE (2020) és az SMC (2021) nem javasolja a tafamidisz támogatásba fogadását.

Az IQWiG (2021) a kiegészítő értékelés alapján a NYHA I és II stádiumú betegek esetében nagymértékű („major”) hozzáadott előny jelét állapította meg, a NYHA III stádiumú betegek esetében megfontolható mértékű („considerable”) hozzáadott előny jelét állapította meg a placebohoz viszonyítva. A HAS (2020) jelentős („important”, CAV II) kategóriájú hozzáadott előny állapított meg a placebohoz viszonyítva.

A CADTH (2020) klinikai feltételek és az ár csökkentése esetén javasolja a tafamidisz támogatását.

Az ICER-Review nem értékelte a tafamidiszt.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a tafamidisz terápia nyújtotta a klinikai többletelőny megléte igazolt, mértéke nem meghatározható a placebo komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető bármilyen okból bekövetkező halálozás végponton a *vad típusú ATTR-CM* betegek esetében. Ezt közepes evidencia szintű vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá (ATTR-ACT LTE).

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a tafamidisz terápia nyújtotta a klinikai többletelőny megléte igazolt, mértéke nem meghatározható a placebo komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető bármilyen okból bekövetkező halálozás végponton a *teljes populációban* (variáns és vad típusú ATTR-CM). Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá (ATTR-ACT).

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a tafamidisz alkalmazásával jelentős többletköltségek mellett többlet-egészségnyereség számszerűsített a komparátorral szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a placebo komparátorral szemben a kérelmezett technológia hazai körülmények között *nem költséghatékony*. Az azonosított bizonytalansági tényezők közül az időtáv, a kiindulási populáció átlagéletkora, a mortalitás, valamint a NYHA stádiumok átmeneti valószínűségei módosíthatják leginkább az inkrementális költséghatékonyági hányados értékét, de az elvégzett elemzések alapján nem valószínű, hogy befolyásolják az alapesetben kapható költséghatékonyági konklúziót.

A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkenés lehet szükséges a tafamidisz költséghatékonyágának igazolásához. A tafamidisz társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást jelent.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése. Az alkalmazási előírás alapján az orvosok számára javasolt, hogy betegek csatlakozzanak az ún. THAOS (Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey) elnevezésű programhoz.

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a hatásosságra vonatkozó hosszútávú, új megjelenések.