



A Vyndaqel 61 mg lágy kapszula, 30x  
készítményre vonatkozó kérelem értékelése  
(Regisztrációs szám: TÉF/108/25)

NNGYK  
Technológia-értékelő Főosztály

# 1 Nyilvános összefoglaló

## 1. Kérelem tárgya

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

A kérelmező a nevezett termék támogatását kéri **Normatív 0 és tételes** támogatási kategóriában a következő, új, létesítésre javasolt indikációban:

*„Genetikai vizsgálattal igazolt, vad típusú vagy örökletes transthyretin amyloidosis kezelése cardiomyopathiában (ATTR-CM) szenvedő felnőtt betegeknél.”*

A készítmény hatóanyaga, a **N07XX08** ATC-kódú **tafamidis**, mely jelenleg nem részesül rendszerszintű támogatásban.

A **Vydaqel 61 mg lágy kapszula, 30x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

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

**A Téf megjegyzi, hogy** genetikai eltérés csupán az örökletes ATTR-CM esetében mutatható ki.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

### 1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Genetikai vizsgálattal igazolt, vad típusú vagy örökletes transthyretin amyloidosis kezelése cardiomyopathiában (ATTR-CM) szenvedő felnőtt betegeknél.	61 mg tafamidis szájon át, naponta egyszer	Tüneti kezelés (BSC), acoarmidis	Bármely okból bekövetkező halálozás, CV kórházi kezelések gyakorisága, funkció, biztonságosság, életminőség.
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált <b>ATTR-ACT</b>	Felnőtt (18-90 év) ATTR-CM beteg, akiknél valamely módszerrel amyloid lerakódást igazoltak.	80 mg tafamidis, 20 mg tafamidis	Placebo	
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Vad típusú vagy örökletes transthyretin amyloidosis kezelésére javallott cardiomyopathiában (ATTR-CM) szenvedő felnőtt betegeknél	61 mg tafamidis szájon át, naponta egyszer	alapeset: legjobb támogató kezelés (BSC/placebo)  kiegészítő eset: acoramidis	

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

## 2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

### 2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett indikációban létező terápiás alternatívák a tüneti kezelés mellett:

- transthyretin (TTR) termelésének gátlása:
  - géncsenedesítő kezelésekkel:
    - siRNA – small interfering RNA: *patisiran, vutrisiran*
    - ASO – antisense oligonucleotides: *inotersen, eplontersen*
  - génszerkesztéssel: CRISP/Cas9 – *NTLA-2001*
- transthyretin (TTR) struktúrájának stabilizálása lehetséges szelektíven: *tafamidis, acoramidis*

Emellett a következő, lerakódott amyloid eliminációját végző antitestekkel folynak vizsgálatok: *NI006, PRX004, NI301A*.

A nemzetközi és európai ajánlások alapján az ATTR-CM szív-érrendszert érintő kezelési stratégia egyénre szabott. Az irányelvek szerint a célzott kezelések közül a kérelmezett indikációban tafamidis javasolt. Az európai irányelv emellett a génmutációval járó örökletes forma esetén gyakori polyneuropathia együttes fennállása során géncsenedesítő kezeléseket jelöli meg.

### 2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a tüneti kezelés mellett a célzott kezelések közül a tafamidis egyedi méltányossági eljárás keretei közt érhető el.

## 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági, alapeseti elemzésében a tüneti kezelést (BSC), a költségminimalizációs, kiegészítő elemzésében az acoramidist választotta komparátor terápiának.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, de nem teljes körű. A vutrisiran készítmény terápiás javallatai közé került az ATTR-CM 2025 júniusában.

## 4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

### 4.1. Relatív hatásosság

A tafamidis hatásosságát és biztonságosságát az ATTR-ACT vizsgálatban értékelték.

<b>ATTR-ACT vizsgálat</b>	
<b>NCT01994889</b>	Fázis III, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált, multicentrikus vizsgálat.
<b>Betegpopuláció</b>	Felnőtt (18-90 év) ATTR-CM beteg, akiknél valamely módszerrel amyloid lerakódást igazoltak.
<b>Methodika</b>	A betegeket 2:1:2 arányban randomizálták a 80 mg tafamidis, 20 mg tafamidis és placebo karokon a vizsgálat 30 hónapja alatt.

<b>ATTR-ACT vizsgálat</b>	
	<p>A betegek eloszlása az egyes karokon kiegyensúlyozott volt az előre meghatározott, TTR-státusz (genetikai mutáció kimutatható vagy vad típus) és kiindulási NYHA osztály stratifikációja tekintetében.</p> <p>Az elsődleges elemzést Finkelstein-Schoenfeld (WR) módszerrel végezték.</p>
<b>Végpontok</b>	<p>Az elsődleges, hierarchikus végpont a bármely okból bekövetkező halálozás és a szívérrendszerhez köthető kórházi ellátás gyakorisága volt.</p> <p>A fő másodlagos végpontok a kiindulástól számított változás volt a vizsgálat 30 hónapja alatt a funkcionális kapacitást mérő 6 perces járástávolságban és az életminőségre vonatkozó KCCQ-OS pontszámában.</p>
<b>Eredmények</b>	<p><u>Betegpopuláció</u></p> <p>A vizsgálatba 2013 és 2015 között 441 beteg került beválogatásra, 264 beteg részesült tafamidis kezelésben (20 mg vagy 80 mg naponta egyszer) és 177 beteg kapott placebo. A betegek átlagéletkora 75 év, többségük férfi és összesen 106 betegnél (24%) mutattak ki TTR-gén mutációt.</p> <p><u>Végpontok</u></p> <p>Az elsődleges, bármely okból bekövetkező halálozás és azt követő szívérrendszerhez köthető kórházi ellátás hierarchikus végpontján a tafamidis szuperiornak bizonyult placeboval szemben a vizsgálat 30 hónapja alatt (Win Ratio – WR: 1,695; 95% CI: 1,225 – 2,289; <math>p &lt; 0,001</math>) (<b>Hiba! A hivatkozási forrás nem található., Hiba! A hivatkozási forrás nem található.</b>).</p> <p>A bármely okból bekövetkező halálozás tekintetében Cox-regressziós analízis alapján a tafamidis 30%-os rizikócsökkenést mutatott a placebohoz képest (HR: 0,70; 95% CI: 0,51 – 0,96). A bármely okból bekövetkező halálozás Kaplan-Meier analízise alapján a tafamidis előnye a vizsgálat 18. hónapját követően mutatkozott meg, majd ezt követően fokozatosan nőtt. Medián érték nem állapítható meg, mivel az analízis idején (a vizsgálat 30. hónapjában) a tafamidis karon 186 beteg (70,5%), a placebo karon 101 beteg (57,1%) életben volt.</p> <p>A szívérrendszerhez köthető kórházi ellátás Poisson regressziós analízise alapján a tafamidis mellett 32%-al csökkent a placebohoz képest (RR: 0,68; 95% CI: 0,56-0,81), melyet egy post-hoc binomiális analízissel támasztottak alá.</p> <p>A génmutációval rendelkező alsoportban (vATTR-CM) (<math>p=0,3</math>) a tafamidis előnye statisztikailag nem szignifikáns a bármely okból bekövetkező elhalálozás tekintetében. Az NYHA III. tüneteket mutató alsoportban is megfigyelhető volt (<math>p=0,78</math>), emellett a</p>

<b>ATTR-ACT vizsgálat</b>	
	<p>szívérrendszerhez köthető kórházi ellátás tekintetében ebben az alcsoportban a placebo előnyét írták le.</p> <p>A fő másodlagos végpontokon a tafamidis szignifikáns előnye mutatkozott placebohoz képest.</p> <p><u>Biztonságosság</u></p> <p>A tafamidis biztonságossági profilja a placebohoz hasonló volt és nem írtak le jelentős különbséget a tafamidis két dózisa között.</p>
<b>Megerősítő vizsgálatok</b>	<p>Az eredményekkel az ATTR-ACT vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében, egy klinikai gyakorlaton alapuló vizsgálaton (THAOS) és 5 amerikai amyloid centrum adataiból származó obszervációs vizsgálat eredményei konzisztensek voltak.</p>

A Kérelmező a tafamidis relatív hatásosságát az acoramidis aktív komparátorral szemben egy saját készítésű, nem publikált, indirekt összehasonlító elemzés (anchored matching adjusted indirect comparison – MAIC) összegzését mutatta be. Tekintettel a vizsgálatok heterogenitására, a Kérelmező által a készítmények összehasonlítására választott módszer megfelelő. Az indirekt összehasonlítás limitációit megjelölték. Az elemzés során nem találtak szignifikáns különbséget a két készítmény között, így klinikai többletelőny nem állapítható meg.

#### 4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A Kérelmező költséghasznossági elemzését az ATTR-ACT vizsgálatból származó adatokra, illetve költségminimalizációs elemzését a vizsgálat adatainak felhasználásával saját készítésű, nem publikált, indirekt összehasonlításra (anchored MAIC) alapozza.

#### 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 tafamidis terápia alapesetben a placeboval, illetve kiegészítő elemzés keretében az acoramidis kezeléssel került összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 2 hetes ciklusokban 10 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (74 éves) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

##### 5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a tafamidis hatóanyagot és a placebot összevető ATTR-ACT klinikai vizsgálat 2018. évi adatzárásából, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

A kiegészítőelemzés keretében vizsgált acoramidis terápia esetében a Kérelmező a hatásossági adatokat egy nem publikált, data on file MAIC elemzés alapján határozta meg. Az acoramidis jelenleg nem támogatott. A Kérelmező az acoramidis listaárát a nemzetközi árak alapján kalkulálta a hazai nemzetközi árszabálynak megfelelően.

### 5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a tafamidis terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,98 QALY) és magasabb várható költségeket számszerűsít a placeboval szemben az alapesetben bemutatott 10 éves időtávon. Ennek megfelelően a tafamidis terápia alapesetben számított ICER értéke magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP ritka betegség esetén 3,53-szorosában meghatározott küszöbértéke.

A tafamidis terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a halál állapotának elkerüléséből; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a tafamidis gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke 61%.

#### 6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

##### 6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente 300 - 900 fő, amelyből támogató döntés esetén a tafamidis részére, a piaci felfutást is figyelembe véve a döntést követő évekre rendre 290, 366, 462, illetve 533 fő kezelése várható.

##### 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező az elemzése részeként elkészítette az összehasonlításra került eljárások terápiás költségeinek becslését, részben a költséghatékonysági elemzést megalapozó modellben becsült terápiás időtartam, részben pedig az összehasonlításra kerülő eljárások alkalmazási előírása alapján. A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a publikus gyógyszertervezés, illetve a Kérelmező saját becslései.

A kérelmezett tafamidis termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft. A bruttó nagykereskedelmi áron számolt éves terápiás költsége XXX Ft.

##### 6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező az tafamidis kezelés befogadását követő négyéves időszakra vonatkozóan határozta meg a várható költségvetési hatás nagyságát. A kérelmezett indikációban jelenleg nem állnak rendelkezésre a betegségre ható kezelési alternatívák, így a kérelmezett készítmény bruttó és nettó költségvetési hatása azonos.

A kérelmezett készítmény éves bruttó és nettó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX – XXX milliárd Ft között alakul a befogadást követő 4 évben.

#### 7. A benyújtott elemzés limitációi

##### 7.1. Orvosszakmai limitációk

A bizonytalan prevalencia és a komplex, sokszor kései diagnosztika alapján megalapozott kezelés költséges volta a szakirodalom számára is ismert, ugyanakkor a kezelés optimális ideje ismeretlen. Emellett a tafamidis kezelést a készítmény alkalmazási előírása szerint a lehető legkorábbi szakaszban javallt megkezdeni, NYHA III. osztályú, amyloiddal összefüggő szívkárosodás esetén a kezelés megkezdéséről vagy fenntartásáról az amyloidosis vagy cardiomyopáthia kezelésében jártas kezelőorvosnak kell belátása szerint döntenie.

Az ATTR-CM célzott kezelésére alkalmas készítmények klinikai vizsgálataiban a gén-mutációval járó variáns forma alul reprezentált.

A pivotális klinikai vizsgálatban a terápiás hatást nyerési arány (WR) módszerével mutatták be, mely a Cox-modellből származó kockázati aránnyal (Hazard Ratio - HR) ellentétben nem alkalmas a kezelni kívánt betegszám meghatározásához, illetve a kezelés hatásának időtartamáról sem ad információt. Emellett kiemelendő, hogy a klinikai jelentőség szerint sorrendbe rendezett végpontok nyerési aránya (WR) azonos súlyozással kerül értékelésre.

A relatív hatásossági adatok egy saját készítésű, bizalmas populáció-korrigált indirekt összehasonlításból származnak (anchored MAIC), az elemzés aktív, acoramidis komparátorával szemben nem írtak le egy végpontot sem szignifikáns különbséget, így e tekintetben klinikai többletelőny megléte nem igazolható.

## 7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés limitációja, hogy a Kérelmező 10 éves időtávon kalkulált. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja a ritka betegség kérdésköre, ami egy jól számszerűsíthető az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget nem befolyásoló bizonytalansági tényező, mely kizárólag a költséghatékonysági küszöbértékre van hatással és a konklúzió szempontjából nem jelentős.

A fenti tényezők kizárólag a költséghatékonyság igazolásához szükséges árcsökkentés mértékét növelik.

A jelenlegi egészséggazdaságtani irányelv a bértámogatás bevonását csak, mint szenárióelemzés javasolja. Bevonása az alapeseti elemzésbe kerülendő.

## 8. Nemzetközi kitekintés

A kanadai CDA-AMC technológiaértékelő testülete 2022.06.17.-én publikált állásfoglalása alapján a tafamidist költségsökkentés feltételéhez kötött támogatásra javasolja a megjelölt indikációban.

A francia HAS értékelő iroda 2020.09.23.-án közzétett állásfoglalása szerint a tafamidis klinikai előnye jelentős, hozzáadott értéke pedig fontos a kérelmezett indikációban.

Az amerikai ICER-REVIEW 2024.10.21.-én az ATTR-CM célzott, betegségmódosító kezeléseiről publikált értékelése alapján a tafamidis nettó egészségnyeresége a tüneti kezeléssel szemben bizonyított, a megjelölt indikációban kielégítetlen terápiás szükséglet áll fenn, azonban többségi vélemény alapján alacsony hosszútávú megtérülést biztosít.

A német IQWiG technológiaértékelő testület honlapján nem érhető el közzététel a tafamidist illetően.

Az ír NCPE értékelő iroda 2020.09.25.-én kelt értékelése szerint a tafamidist nem javasolja támogatásba vételre, amíg a meglévő kezelésekkel szemben relatív költséghatékonyság nem igazolható.

Az angol NICE testülete 2024.07.19.-én publikált állásfoglalása alapján a tafamidist támogatásra javasolja a megjelölt indikációban a költségekre vonatkozó megegyezés mellett.

A skót SMC irodája 2023.11.13.-án kelt javaslata alapján a tafamidis életvégi és ritka betegség gyógyszerként támogatható.

## 9. Konklúzió

Az ATTR-ACT vizsgálatból származó klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TEF által javasolt besorolása szerint a tafamidis terápia nyújtotta klinikai többletelőny *megléte* igazolható, mértéke nem meghatározható a placebo (tüneti terápia) komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető bármely okból bekövetkező elhalálozás és szívérrendszerhez köthető kórházi ellátás gyakorisága végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A megjelölt indikációban fennáll a kielégítetlen terápiás szükséglet. A kérelmezett készítmény hatásosságát bemutató, rendelkezésre álló evidenciák mellett a megjelölt indikáció prevalenciája kifejezetten bizonytalan. A génmutációval járó, örökletes forma azonban jelenleg is ritka betegségnek számít. Az ATTR-CM komplex diagnosztikája a kezelést és betegkövetést centrumokba tereli, így befogadás esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában). Az ATTR-CM célzott kezelésének optimális idejére vonatkozó adat jelenleg nem érhető el.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a tafamidis alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a placeboval szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a placeboval szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább 61%-os árcsökkenés lehet szükséges a tafamidis költséghatékonyának igazolásához.

A tafamidis társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.