

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Galafold 123 mg kemény kapszula, 14X** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelem a nevezett termék **tételes elszámolás szerinti támogatását kéri** a ponton a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A Mellékletének 11. tételes pontján.

„11. Fabry-betegség (α -galaktozidáz A hiány)”

A készítmény hatóanyaga, az A16AX14 ATC-kódú migalasztát, mely jelenleg nem támogatott.

A Galafold alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

A Galafold azoknak a felnőtteknek és legalább 12 éves serdülőknek a hosszú távú kezelésére javallott, akiknél Fabry-kórt (α -galaktozidáz A hiány) állapítottak meg, és akik fogékony mutációval rendelkeznek.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Fogékony mutációval rendelkező, Fabry-kórban szenvedő felnőttek, illetve 12 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők	migalasztát: minden második nap,	ERT (agalzidáz-alfa és agalzidáz-béta)	vesefunkció, kardiovaszkuláris események, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Fogékony mutációval rendelkező, Fabry-kórban szenvedő felnőttek, illetve 12 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők	migalasztát, minden második nap 123 mg	ATTRACT: ERT (agalzidáz-alfa és agalzidáz-béta), FACETS: placebo	ATTRACT: éves szintű változás a GFR értékben a vizsgálat kiindulópontjától a 18. hónapig FACETS: azon betegek aránya, akiknél legalább 50%-os csökkenés tapasztalható a vizsgálat kiindulópontjától a 6. hónapig a vese IC GL-3 bevonás tekintetében.
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Fabry-betegség (α -galaktozidáz A hiány) indikációban hosszú távú kezelésére felnőtt és 12 éves vagy idősebb gyermek és serdülő populációban	migalasztát: minden második nap, összesen 182,5 tabletta évente	ERT: kéthetente intravénás infúzió, testsúlyfüggő adagolással, összesen 26 infúzió évente	eseményt megelőző átmeneti valószínűségek, renális események kockázata, kardiovaszkuláris események kockázata, cerebrovaszkuláris események kockázata, többlethalalozás HR, terápiához kapcsolódó nemkívánatos események, infúzióval összefüggő nemkívánatos események (ERT), HRQoL

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 Fabry-betegség (alfa-galaktozidáz-hiány) jelenleg nem gyógyítható; a kezelés egyelőre betegség-specifikus és nem betegség-specifikus terápiákból áll. Specifikus Fabry-betegség-kezelés az alfa-galaktozidáz-A enzim pótlása rekombináns enzimmal (enzyme replacement therapy, ERT; ennek szerei: alfa-agalzidáz, béta-agalzidáz, pegunigalzidáz-alfa), vagy egy orális chaperon, a migalasztát alkalmazása. A migalasztát csak bizonyos mutációk esetén jöhet szóba, előnye, hogy orálisan alkalmazható.

A nemspecifikus/tüneti kezelés a CKD-re, a szívbetegségre, a neurológiai és a gastrointestinalis tünetekre vagy más klinikai manifesztációra irányul (RAS-gátló antihypertensív kezelés, vesepótló kezelés, fájdalomcsillapítás).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az alfa-agalzidáz- és béta-agalzidáz-terápiák támogatottak tételes elszámolás terhére – szintén a kérelmezett 11. tételes ponton. (Készítmények: Replagal 1 mg/ml koncentrációjú oldatos infúzióhoz/inj üveg [3,5 ml]; Fabrazyme 5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrációjú; Fabrazyme 35 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrációjú).

A pegunigalzidáz-alfa hatóanyagtartalmú terápia befogadási kérelmének elbírálása jelenleg folyamatban van.

A jelen kérelem tárgyát képező migalasztát terápia előző kérelme tételes társadalombiztosítási támogatásba történő befogadásra 2017 nyarán megszüntető hatósági döntéssel zárult.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező az alfa-agalzidáz és a béta-agalzidáz kezeléseket (ERT terápiákat) jelölte meg komparátorként.

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. Relatív hatásosság

A hatásosságot/biztonságosságot két fázis III klinikai vizsgálatban, és azok nyílt kiterjesztésében értékelték

A pivotális direkt összehasonlító, ERT-kontrollos klinikai vizsgálat szerint a migalasztát hatásossága összevethető a standard enzimpótló kezelés hatásosságával. A terápia nem kuratív, de klinikailag jelentős hatású, az ERT-hez hasonlóan csökkentheti a panaszokat és késleltetheti a szervkárosodások kialakulását, rosszabbodását, javíthatja az életminőséget, ill. meghosszabbíthatja a túlélést. Előnye az, hogy az orális bevétel miatt alkalmazása kényelmesebb, nagyobb szabadságot biztosít a betegnek és alkalmazásával elkerülhetők az infúziós reakciók, ellenanyag képződés. Kétnaponta való adagolása, ill. az alkalmazás módja (étkezést megelőző és azt követő 2 órában nem vehető be) adherencia-problémákat vethet fel.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása a klinikai többletelőny meglétének nem igazolható volta miatt nem releváns.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a pivotális, aktív kontrollos ATTRACT-vizsgálat adatai kerültek felhasználásra. A vizsgálat alapján a migalasztát és a komparátor ERT hatásossága összevethető a vesefunkció és összetett klinikai végpontokon.

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 migalasztát terápia alapesetben az enzimpótló terápiával (ERT) kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 éves ciklusokban 100 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, az ATTRACT klinikai vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a klasszikus, illetve nem-klasszikus betegek alcsoportjára külön-külön.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereit és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a migalasztát terápiát, az ERT-vel összevető ATTRACT vizsgálatból, a hasznossági adatok szekunder forrásokból, 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 egészség-gazdaságtani elemzés a migalasztát terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,25 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az ERT komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 100 éves időtávon. Ennek megfelelően a migalasztát terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP ritka betegség esetén meghatározott küszöbértéke (25 580 563 Ft/QALY).

A migalasztát terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a tünetek állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a migalasztát 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 finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a migalasztát terápia befogadását követően 100%-os piaci részesedéssel a teljes kezelt betegszám (incidens és prevalens) a migalasztát terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 7 – 2 – 17 és 22 főre tehető. A betegszámoknál a klasszikus és nem-klasszikus betegek alcsoportjának arányát a költséghatékonysági elemzés szerint 50-50%-ban határozta meg.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a *Galafold 123 mg* listaáron számított kiszerezéskénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, éves (ciklusonkénti) költsége minden ciklusban XXX Ft, mely évente azonos mértékű marad az alkalmazási előírás szerint. Az ERT komparátoron belül az alfa-agalzidáz gyógyszeres kezelés költsége évente XXX Ft, a béta-agalzidáz költsége XXX Ft, ezek azonban nagymértékben eltérhetnek a klasszikus és nem-klasszikus betegek arányában és a testsúly függvényében.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a migalasztát terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX és XXX Ft befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben, amely tisztán gyógyszerköltség. Az ERT komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX – XXX – XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A betegség ritka előfordulása miatti alacsony betegszám nem tette lehetővé a standard non-inferioritási vizsgálat kivitelezését, így a fejlesztő cég előre meghatározott kritériumai alapján határozták meg és igazolták a komparabilitást. A renális, kardiális, PRO és biokémiai végpontokon összehasonlíthatónak találták a két kezelési módot, egyes kardiális végpontokon pedig potenciálisan hatásosabbnak interpretálták a migalasztátot. A két kezelési csoportban eltérés volt a betegek átlagos életkorában, a diagnózis óta eltelt időben, a fehérjeürítésben, és nem közölték, milyen kórformában és milyen súlyos betegségben szenvedtek a bevont páciensek.

A vizsgálat további limitációi:

- a betegek fenotípus szerinti (klasszikus vagy késői kezdetű) rétegzésének hiánya,
- a betegek anti-ERT antitest státuszára vonatkozó adatok hiánya.

A módszertani problémák, az alacsony betegszám és a klinikai megjelenési formák nagy variabilitása bizonytalanságot okoz a klinikai vizsgálatok eredményeinek értékelésében.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A benyújtott elemzés egyik legfőbb limitációja az elemzés 100 évben meghatározott időtávja és a modellezett populáció halandósága. A várható élettartam a klinikai leírások alapján 10-20 évvel alacsonyabb az általános populációban várható élettartamnál. Ezzel szemben a modellben a migalasztát betegek 19%-a 84 évesen életben marad.

Szintén jelentős limitáció, hogy az elszámolt többlet-egészségnyereség olyan egészségi állapotában jelentkezik, a tünetek állapotban, ahol a tünetek sokféleképpen nyilvánulhatnak meg, ezért a Fabry-betegség nem feltétlenül kerül diagnosztizálásra. Ebben az esetben a betegség kezdetleges szakaszában lévő beteg nem biztos, hogy időben elkezdje a terápiát, így az ebben az állapotban várt legnagyobb mértékű egészségnyereség nem kerül realizálásra.

Az elemzés további limitációja az alacsony mintaszámú heterogén betegpopuláció. A modell érzékeny az átlagéletkorra, az életkor csökkentésével és a nők arányának növelésével a nem-klasszikus Fabry-betegségben kedvezőtlenebb költséghatékonysági eredményeket kapunk.

További limitáció, hogy az ATTRACT vizsgálatban a bemutatott evidenciák alapján nem állapítható meg teljes bizonyossággal a klasszikus és nem-klasszikus Fabry-betegek aránya.

Az ESRD állapotlefolysisának modellezéséhez használt forrásban az ERT kiindulási populáció eGFR és LVMI értékei már a vizsgálat kezdetén kedvezőtlenebbek voltak, mint az ATTRACT vizsgálat teljes populációjában, ez önmagában kedvezőtlenebb vese- és szíveseményekhez kapcsolódó görbéket eredményezhet, de a cerebrovaszkuláris események kockázatának növekedéséhez is hozzájárulhat, ez az ERT terápia kar eredményeit negatív irányba torzíthatja.

A modell az ERT infúzió alkalmazására magasabb hasznosságcsökkenést számol el, mint a Tünetes/fájdalomszakaszból a cerebrovaszkuláris és szívbetegségekhez kapcsolódó szövődményekbe történő átmenet, ez a feltételezés nem életszerű.

A terápia abbahagyásával a Kérelmező nem kalkulált az elemzésben.

Az átmenetek progressziójához alkalmazott esélyhányados és relatív kockázat kalkulációjának részletes módszertana nem ismert és valószínűleg nem ábrázolja megfelelően a betegségek lefolyását, mivel egységesen kezeli egyes szövődményeket.

A Kérelmező nem mutatta be a klasszikus és nem klasszikus populáció bontás szerint alkalmazott átmeneti valószínűségek evidenciáit, a bemutatott források nem elegendőek ahhoz, hogy az adatok megbízhatóságát igazolják.

A modellben a szövődményekhez alkalmazott mortalitási HR-k nem a direkt összehasonlító ATTRACT vizsgálatból származnak.

Az elemzés egy további limitációja az alkalmazott blended komparátor, mivel a modell paraméterezése nem teszi lehetővé, hogy külön kezelje az béta-agalzidáz és alfa-agalzidáz hatásosságát.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE 2017. február 22-én megjelent értékelése szerint javasolja a migalasztát támogatását PAS (Patient Access Scheme) figyelembevételével, így a migalasztát költsége alacsonyabb az ERT-terápia költségénél.

Az SMC 2016. november 7-én megjelent értékelése alapján javasolja a migalasztát támogatását, PAS figyelembevételével.

Az ír NCPE 2017.06.01-ei értékelése alapján a migalasztát (Galafold®) költséghatékonnak tekinthető, és a támogatása ajánlott, feltéve, hogy továbbra is rendelkezésre áll patient access scheme.

Francia HAS 2017.02.21-i értékelése alapján a GALAFOLD az enzimpótló terápia alternatívájaként ajánlható fel a fogékony mutációval rendelkező betegek esetében. Klinikai előny: jelentős (substantial), klinikai hozzáadott érték: minor.

A kanadai CADTH 2018.03.01-i értékelésében a migalasztát kezelés támogatását javasolja olyan Fábry-kórban szenvedő betegek esetében, akiknél fogékony mutáció igazolt, meghatározott feltételekkel.

A feltételek közé tartoznak a következők: migalasztátot ugyanazon kritériumok szerint kell támogatni, mint az ERT-t az alábbiak esetében; a betegeket az FD diagnózisában és kezelésében jártas klinikusnak kell ellátnia; a migalasztát gyógyszertervi költségeinek alacsonyabbnak kell lenniük, mint a legkevésbé költséges ERT-vel történő kezelés gyógyszertervi költségei.

9. Konklúzió

A tudományos bizonyítékokon alapuló klinikai többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a migalasztát terápia nyújtotta a klinikai többletelőny megléte nem igazolható az enzimpótló terápia komparátorhoz viszonyítva. Ezt magas evidencia szintű, bizonytalan torzítási kockázattal jellemezhető vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá. A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén a per os adagolási mód következtében előnyös lehet a jelenlegi terápiákhoz képest.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a migalasztát alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az ERT komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján az ERT komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkenés lehet szükséges a migalasztát költséghatékonyságának igazolásához. A migalasztát társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott a fent részletezett limitációk miatt:

- az alkalmazott hosszú időtáv
- a modellben a progresszióhoz alkalmazott átmeneti valószínűségekhez tartozó esélyhányadosok
- a diagnózis a betegség korai szakaszában (tünetek állapot)
- infúzió beadására alkalmazott hasznosságcsökkenés