

# 1 Nyilvános összefoglaló

## 1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmtabletta, 84x** 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:

*„Az Alyftrek tabletták olyan, legalább 6 éves, cysticus fibrosisban (CF) szenvedő betegek kezelésére javallott, akik legalább egy nem I. osztályú mutációt hordoznak a cysticus fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor (CFTR) génen”*

A készítmény hatóanyaga az **R07AX33** ATC-kódú **deutivacaftor-tezacaftor-vanzacaftor** kombináció, mely jelenleg nem támogatott.

Az **Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmtabletta, 84x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat:

*„Az Alyftrek tabletták olyan, legalább 6 éves, cysticus fibrosisban (CF) szenvedő betegek kezelésére javallott, akik legalább egy nem I. osztályú mutációt hordoznak a cysticus fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor (CFTR) génen.”*

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

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

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Legalább 6 éves CF betegek, akik legalább egy nem I. osztályú mutációt hordoznak a CFTR génen	40 kg feletti súly esetén: vanzacaftor (20 mg QD) / tezacaftor (100 mg QD) / deutivacaftor (250 mg QD)	BSC (nyákoldók, antibiotikumok, hörgőtágítók, fizioterápia, enzimpótlók, diéta)  Egyedi elbírálás alapján: Elexacaftor (200 mg QD) / tezacaftor (100 mg QD) / ivacaftor (150 mg Q12H)	ppFEV1, SwC1, PEx, életminőség, biztonságosság
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Skyline-102: >12 éves F508/MF genotípusú CF betegek	40 kg alatt: vanzacaftor (12 mg QD) / tezacaftor (60 mg QD) / deutivacaftor (150 mg QD)	Elexacaftor (200 mg QD) / tezacaftor (100 mg QD) / ivacaftor (150 mg Q12H)	
	Skyline-103: >12 éves F508del/F508del, F508/G, F508del/RF, vagy TCR/non-F			

	genotípusú CF betegek			
	Ridgeline-105: 6-11 éves CF betegek legalább egy TCR mutációval (beleértve az <i>F508del-t</i> ) a <i>CFTR</i> génben			A fenti végpontok mellett tápláltsági paraméterek
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	A Skyline-102 és Skyline-103 résztvevői (lsd. fent)		Elexacaftor (200 mg QD) / tezacaftor (100 mg QD) / ivacaftor (150 mg Q12H)	ppFEV1, PEx, weight-for-age z-score, terápia megszakítás, compliance, életminőség, biztonságosság

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 cisztás fibrózis terápiája során alkalmazható tüneti kezelés (BSC: pl. nyákoldók, antibiotikumok, hörgőtágítók, fizioterápia, enzimpótlók, diétás terápia), illetve célzott terápia (pl.: elexacaftor, ivacaftor, vanzacaftor, tezacaftor, deutivacaftor, lumacaftor).

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

A kérelmezett indikációban jelenleg rendszerszinten BSC kezelések támogatottak. A CFTR modulátorok egyedi méltányosság szerint alkalmazhatóak.

TÉF megjegyzi, hogy az Orkambi (lumacaftor-ivacaftor) befogadási kérelme 2020. 12. 22-én megszüntető hatósági döntéssel zárult.

A Kaftrio (ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor), illetve Kalydeco (ivacaftor) forgalmazója – a publikus adatok alapján – nem is kérelmezte a terápia befogadását.

## 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Kaftrio + Kalydeco) kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelveknek megfelel, de a hazai támogatási rendnek nem. A választott komparátor rendszerszinten nem támogatott, csak egyedi méltányosság keretében hozzáférhető.

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

##### 4.1. Relatív hatásosság

Az összesen 971 CF beteg bevonásával készült 52 hétig tartó randomizált, aktív kontrollált, kettős vak, fázis III-as Skyline-102 és Skyline-103 vizsgálatok alapján a vanacaftor-tezacaftor-deutivacaftor kezelés non-inferior az elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor terápiához képest az elsődleges ppFEV1 végponton és superior a verejték klorid (SwCl) koncentrációval kapcsolatos másodlagos végpontokban. A ppFEV1 változások közti különbség a Skyline-102 esetében 0,2 (95% CI -0,7-1,1), a Skyline-103 esetében 0,2 (95% CI -0,5-0,9) volt. Az SwCl változás végponton a két vizsgálat betegeinek összevonásával -8,4 mmol/liter [95% CI -10,5-(-6,3)] különbség igazolódott a komparátorhoz képest.

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

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a Skyline-102 és Skyline-103 klinikai vizsgálatok adatai kerültek felhasználásra.

#### 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 az Alyftrek terápia alapesetben a Kaftrio + Kalydeco (ELX/TEZ/IVA) terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés az első két évben 4 hetes utána éves ciklusokban, a betegkör életkorát (6+ éves) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, SKYLINE 102-103 vizsgálatok mintáját alapul véve készítették el.

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

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a SKYLINE 102-103 vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből és főként nemzetközi tanulmányokból származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei nem publikus finanszírozói adatforrásokból származnak a Kérelmező becslései alapján.

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

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az Alyftrek terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a Kaftrio + Kalydeco komparátorral szemben az alapesetben bemutatott élethosszig tartó időtávon. Ennek megfelelően az Alyftrek terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP 3,1-szeresében meghatározott küszöbértéke (24 454 648 Ft/QALY).

A relatív hatásossági adatok non-inferioritás igazolására tervezett vizsgálatból származnak, így a klinikai többletelőny megléte definíció-szerűen nem igazolható. A terápiák között azonos hatásosságot feltételezve a vizsgált 70 éves időtávon az Alyftrek termelői árának XXX%-os árcsökkenése esetén teljesül a költségminimalizáció.

#### 6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

## 6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becsülésére saját forgalmi adatait használja fel, mely alapján a teljes kezelt betegszám az Alyftrek terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére XXX főre tehető.

## 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a jelenlegi piacot vetik össze az Alyftrek terápia befogadása utáni piaccal. A terápiás költségek becslése az összehasonlításra kerülő eljárások alkalmazási előírása alapján történt. A tételes támogatásnak megfelelően bruttó nagykereskedelmi áron számolták el a gyógyszerakvizíciós költségeket az egyes terápiákra vonatkozóan. A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a támogatás-volumen szerződés szerinti nem publikus listaárak, mivel a komparátor készítmény EMK alapján érhető el. Az Alyftrek két különböző kiszerezése azonos termelői áron lett kérelmezve.

## 6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az Alyftrek terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A Kaftrio + Kalydeco komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft.

## 7. A benyújtott elemzés limitációi

### 7.1. Orvosszakmai limitációk

A komparátorválasztás limitációja, hogy a választott komparátor rendszerszinten nem támogatott, csak egyedi méltányosság keretében hozzáférhető. A rendszerszinten támogatott és ebből adódóan alapesetben megfelelő komparátor a BSC lehetne.

A 6-11 éves betegkört érintő adatok egykarú klinikai vizsgálatból származnak, amely elrendezéséből adódóan a relatív hatásosság jellemzésére nem alkalmas.

Az egészség-gazdaságtani modell bemenetei között nem szerepelnek 12 évnél fiatalabb betegkörre vonatkozó klinikai bizonyítékok.

A 12 évnél idősebb betegkörben a klinikai vizsgálatok elsődleges ppFEV1 végpontján non-inferioritás igazolódott, ezáltal klinikai többletelőny nem igazolható ezen végponton. Szuperioritást igazoló eredmények csak másodlagos végpontokon, a SwCl koncentrációval kapcsolatban igazolódtak.

A készítmény 2025 június 30-án került engedélyezésre, így még nincs integrálva a szakmai irányelvekbe, és nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat a használatával kapcsolatban.

### 7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező által benyújtott non-inferioritás vizsgálatok alapján definíció-szerűen nem igazolható klinikai többletelőny az Alyftrek kezelés javára a Kaftrio + Kalydeco kezeléssel szemben. A hatásosságban mutatkozó ekvivalencia igazolására irányuló klinikai bizonyítékok alapján felmerül, hogy az egészség-gazdaságtani elemzés választott típusa nem kellően megalapozott. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa jól számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereség, illetve a költségek számítását is érintő bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kaftrio + Kalydeco kezelés jelenleg Magyarországon reguláris finanszírozás keretében nem érhető el. Az egyedi méltányosság keretében elérhető komparátor választása ellentétes az egészség-gazdaságtani irányelvvel, illetve a klinikai szakértői vélemény sem került bemutatásra.

A Kérelmező nem számszerűsítette egyértelműen az alkalmazott élethosszig tartó időtávot. A modellezett betegpopuláció átlagéletkorát (6+ év) figyelembe véve az általános populációban a legfrissebb elérhető adatok alapján a várható élettartam 70<sup>1</sup> év. Ezért a Téf a 70 éves időtávot vette figyelembe a költségminimalizáció számítása során.

#### 8. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE 2025 július 30-án kelt állásfoglalása alapján támogatja az Alyftrek befogadását olyan 6 évnél idősebb CF betegek kezelésére, akik legalább heterozigóták az *F508del* mutációra, azonban nem állapított meg többletelőnyt számára az ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor terápiához képest.

A kanadai CDA-AMC értékelése jelenleg folyamatban van.

#### 9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének Téf által javasolt besorolása szerint az Alyftrek (vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor) terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *megele* 11 évnél idősebb betegek körében nem igazolható az elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor terápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető ppFEV1 végponton. Ezt magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető, non-inferioritás vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének Téf által javasolt besorolása szerint az Alyftrek (vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor) terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *megele* 6-11 éves betegek körében nem megállapítható az elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor terápia komparátorhoz viszonyítva.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az Alyftrek alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a Kaftrio + Kalydeco komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján a Kaftrio + Kalydeco komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A terápiák között azonos hatásosságot feltételezve a vizsgált 70 éves időtávon az Alyftrek termelői árának XXX%-os árcsökkentése esetén teljesül a költségminimalizáció. Az Alyftrek terápia társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- a Kaftrio + Kalydeco komparátor reguláris finanszírozásban nem részesül jelenleg Magyarországon
- az igazolt klinikai többletelőny hiánya

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).