

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Qalsody 100 mg oldatos injekció** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő, alkalmazási előírásban szereplő indikációban:

„A Qalsody a szuperoxid-dizmutáz 1- (SOD1-) gén mutációjával összefüggő amyotrophiás lateralsclerosisban (ALS) szenvedő felnőttek kezelésére javallott.”

A készítmény hatóanyaga, az **N07XX22** ATC-kódú **toferszen** hatóanyag, mely jelenleg új hatóanyag a **tételes** támogatási kategóriában.

A **Qalsody 100 mg oldatos injekció** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat megegyezik a kérelmezett indikációval.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	SOD1- gén mutációjával összefüggő amyotrophiás lateralsclerosisban (ALS) szenvedő felnőttek	100 mg toferszen kezelésként, 3 telítő dózissal kell kezdeni, 14 napos időközönként alkalmazva, majd 28 naponként egy fenntartó dózist kell beadni	riluzol	ALSFRS-R, SOD1 koncentráció a liquorban, NfL koncentrációja a plazmában, progresszió gyorsasága, a halál bekövetkeztéig eltelt idő
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	ALS diagnózissal rendelkező felnőttek, igazolt SOD1 mutációval	15 ml toferszen-oldat (100 mg) intratekális bolus injekciója lumbálpunkción keresztül vagy ezzel egyenértékű mennyiségű placebo (artificial cerebrospinal fluid [CSF]) 24 héten keresztül, 2 hetente egyszer három adagban, majd 4 hetente egyszer öt adagban + SoC	placebo (artificial cerebrospinal fluid [CSF]) + SoC (magában foglalja a riluzolt, edaravont)	Elsődleges: az ALSFRS-R összpontszámának változása a baseline értéktől a 28. hétig Előre meghatározott másodlagos végpontok: a SOD1 fehérje teljes koncentrációjának változása a kiindulási értékhez képest a liquorban, a neurofilamentum könnyű láncainak koncentrációja a plazmában, a prediktált lassú vitálkapacitás százalékos aránya), a kézi dinamometriás megascoré, a halál vagy a tartós lélegeztetésig eltelt idő, a halál beálltaig eltelt idő,

2025. január 6.

Regisztrációs szám: TtF/132/24

1. oldal

				biztonság Előre meghatározott feltáró végpontok: ötelemű ALS értékelő kérdőív, fáradtság (Fatigue Severity Scale), életminőség (EuroQol Group 5-Dimension questionnaire)
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Legalább 18 éves, ALS diagnózissal és igazolt SOD1 mutációval rendelkező betegek.	toferszen: 100 mg kezelésenként; 3 telítő dózis 14 napos időközönként alkalmazva, ezt követően 28 naponként egy fenntartó dózis + riluzol: napi 100 mg (12 óránként 50 mg)	Standard terápia (SoC), amely döntően hazai viszonylatban riluzol kezelésből áll - riluzol: napi 100 mg (12 óránként 50 mg)	ALSFRS-R skálán mért progresszió (MiToS stádiumbeosztás szerint), OS

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Európai Neurológiai Akadémia (EAN) a Neuromuszkuláris Betegségek Európai referenciahálózatával (ERN EURO-NMD) kollaborációban megalkotott, az ALS menedzsmentjére vonatkozó irányelve 2024 márciusában került publikálásra.

Az irányelv szerint a betegségmódosító terápiákhoz tartozó riluzol élethosszig tartó alkalmazását kell felajánlani az ALS-sel diagnosztizált betegek részére (**erős ajánlás**). Az ajánlott dózis 50 mg naponta kétszer.

A patogén mutációk által okozott progresszív ALS-ben szenvedő betegeknél a szuperoxid-dizmutáz 1 (SOD1) mutációi esetén első vonalbeli kezelésként ajánlják fel a toferszent (**erős ajánlás**). A beteget tájékoztatni kell a kezeléssel járó esetleges súlyos mellékhatásokról (**erős ajánlás**).

Az UpToDate szakértői portál a következőket fogalmazza meg:

Minden ALS-ben szenvedő beteg számára javasolt a kezdeti kezelés **riluzollal (Grade 1A)**.

Kiegészítő kezelés SOD1-hez társuló ALS-ben szenvedő betegek számára: Javasolt a **toferszen** (Qalsody) a SOD1 kóros variánsai miatt ALS-ben szenvedő betegek számára (**Grade 2C**).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Riluzol hatóanyagú készítmények közül Rilutek 50 mg és a Sclefic 30 mg rendelkezik támogatással, kiemelt támogatási kategóriában (EÜ100 12.):

„Amyotrophiás lateral sclerosis klinikailag és electromyographias (EMG) vizsgálattal dokumentált eseteiben”

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a költség-hasznossági elemzésében (CUA) a **standard of care (döntően riluzol)** kezelés a komparátor terápia.

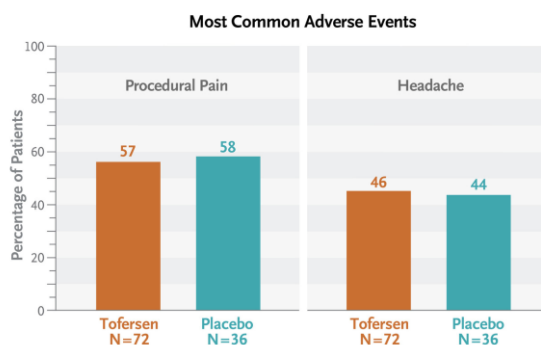
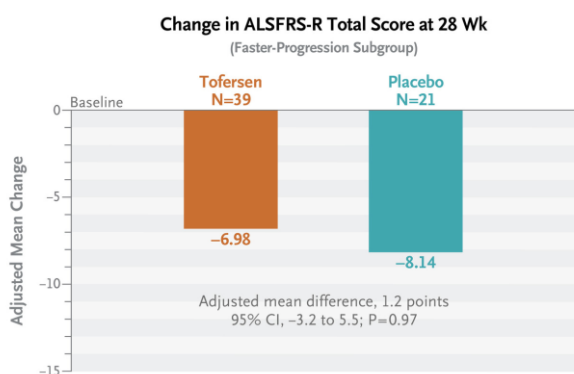
A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik: a riluzolhoz viszonyított relatív hatásosságra nincs head-to-head összehasonlításból származó, publikált adat. Bár a VALOR fázis III-as vizsgálatban a standard of care a betegek mintegy 60%-ánál a riluzol volt, de erre az alcsoportra vonatkozó elemzést nem mutattak be.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A toferszen placebohoz viszonyított relatív hatásosságát a VALOR (NCT02623699) fázis III-as klinikai vizsgálat jellemzi, illetve ennek nyílt kiterjesztése az OLE (NCT03070119) vizsgálat, amely jelenleg még zajlik.



Hatásosság: Az átlagos ALSFRS-R pontszám mindkét csoportban csökkent a 28. hétre, a két csoport között nem volt szignifikáns különbség (különbség 1,2 pont; 95%-os CI, -3,2 - 5,5; P = 0,97). A másodlagos klinikai végpontok eredményei nem különböztek jelentősen a két csoport között.

A folyamatban lévő kiterjesztési fázisban, amelyben a korai és a késleltetett kezdésű résztvevők összehasonlítása történt a progresszió gyorsaságától függetlenül, a toferszen javára utaló, de bizonytalan eredmények születtek.

Biztonságosság: Gyakori volt az eljáráshoz társuló fájdalom és a fejfájás. A 104 résztvevő közül, akik kezdetben vagy a nyílt kiterjesztési fázis részeként kaptak toferszent, 7 (7%) esetben fordult elő neurológiai súlyos nemkívánatos esemény, köztük myelitis, kémiai vagy aszeptikus meningitis, lumbális radiculopathia, megnövekedett intrakraniális nyomás és papilláris ödéma.

A TéF megjegyzi, hogy a vizsgálatban a vizsgálati és a kontrollkaron is standard of care kezelést kaptak a betegek, amelynek része a riluzol (kb. a betegek 60%-a kapta). A toferszen add-on terápia lenne a jelenleg használt riluzolhoz.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **toferszen+SoC** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte nem igazolható** a placebo+SoC terápia **komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt

relevánsnak tekinthető **ALSFRS-R skálán mért végponton**. Ezt **magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A modellezett betegpopuláció a VALOR vizsgálat populációján alapul. Emellett a PRO-ACT prospektív klinikai vizsgálatok multinacionális regiszteréből származó adatokat is felhasználtak. Az olasz PARALS adatregiszter alapján rögzített adatokat alternatív lehetőség vizsgálatához használja az elemzés.

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 toferszen + riluzol terápia alapesetben a riluzol terápiával került összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 hetes ciklusokban 40 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő VALOR klinikai vizsgálat mintáját alapul véve, valamint a PRO-ACT adatbázist felhasználva készítették el a SOD1 mutációval rendelkező betegek alcsoportjára.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a VALOR klinikai vizsgálatból és a PRO-ACT adatbázis felhasználásával, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és 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 toferszen + riluzol terápia esetében többlet-egészségnyereséget (XXX QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a riluzol komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 40 éves időtávon. Ennek megfelelően a toferszen + riluzol terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, ritka betegség esetén az egy főre jutó GDP 3,76-szorosában meghatározott küszöbértéke (29 454 953 Ft/QALY).

A toferszen + riluzol terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a betegség progressziójának lassítása (Stage 0, Stage 1, Stage 2, Stage 3 és Stage 4 állapotokban eltöltött idő), a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a toferszen gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke XX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmazott, mely alapján a teljes kezelt betegszám a Qalsody terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 7, 11, 15 és 19 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Qalsody készítmény listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft. A VALOR klinikai vizsgálatban felvett medián kezeléssel töltött idő (XX év) alapján számított adagolás mellett a kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A komparátor riluzol gyógyszeres kezelés költsége az első évben XXX Ft.

6.3.Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a Qalsody terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A terápia add-on jellege miatt a bruttó és a nettó költségvetési hatás megegyezik.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1.Orvosszakmai limitációk

A készítmény fokozott felügyelet alatt áll.

A placebo+SoC (riluzol) komparátorral szemben az elsődleges ALSFRS-R skálán mért végponton szignifikáns különbség nem tapasztalható, így a klinikai többletelőny megléte nem igazolható.

A riluzolhoz viszonyított relatív hatásosságra nincs head-to-head összehasonlításból származó eredmény. Bár a VALOR fázis III-as vizsgálatban a standard of care a betegek mintegy 60%-ánál a riluzol volt, de erre az alcsoportra vonatkozó elemzést nem mutattak be.

7.2.Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy az elemzés nem finanszírozói, hanem társadalmi nézőpontból készült. A legutóbbi egészség-gazdaságtani irányelv szerint az egészség-gazdaságtani elemzést alapesetben a hazai egészségügyi ellátórendszer nézőpontjából kell elkészíteni, és abban az esetben célszerű az elemzést társadalmi nézőponttal is kiegészíteni, amennyiben a hasznok és költségek jelentős mértékben az egészségügyi ellátórendszeren kívül keletkeznek. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az elemzés nézőpontja egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az elemzés időtávja túlságosan hosszú. A SOD1 mutációval rendelkező betegek esetében az ALS betegség átlagos hossza 4,6 ± 6,0 év, így a 40 éves időtáv választása nem megfelelő. Az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A **francia HAS** 2024-10-22-én kedvezőtlen vélemény fogalmazott meg a Qalsody (tofersen) korai hozzáférési engedélyéről.

A **német IQWiG** klinikai többletelőnyt nem értékel orphan minősítésű gyógyszereknél.

A **brit NICE** értékelése folyamatban van.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **tofersen+SoC** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte nem igazolható** a **placebo+SoC (riluzol)** terápia **komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára

egyaránt relevánsnak tekinthető **ALSFRS-R skálán mért végponton**. Ezt **magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza. A megjelölt indikációban jelentős a kielégítetlen terápiás szükséglet (unmet medical need), hazai viszonylatban az ALS kezelésére csak a riluzol áll rendelkezésre. SOD1 mutációval rendelkező betegek számára jelenleg nincs elérhető célzott kezelés.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a toferszen + riluzol alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a riluzol komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a riluzol komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XX%-os árcsökkentés lehet szükséges a toferszen + riluzol költséghatékonyságának igazolásához. A Qalsody társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt: A modellben használt paraméterek közül a VALOR és OLE klinikai vizsgálatokból származó adatok nem elérhetőek Főosztályunk számára, a hivatkozott data on file-ok nem kerültek csatolásra a kérelemhez, így a nyers adatok hiányában ezen beállítások nagyfokú bizonytalanságot hordoznak, valamint a DSA alapján a HR (Mortality) - Tofersen vs. SoC – MiToS paraméter (melynek forrása a korábban említett data on file-ok egyike) változtatása nagymértékben módosítja az ICER értékét, ez a paraméter szerepel első helyen a tornádó diagramon.

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