

Vezetői összefoglaló

1. A Kérelem tárgya és benyújtója

A kérelem az **Andembry 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött támogatását kéri a következő, létesítésre javasolt indikációban:

„Az ANDEMBRY az örökletes angioedema (hereditary angioedema, HAE) visszatérő rohamainak rutinszerű megelőzésére szolgál felnőtt és 12 évet betöltött serdülőkorú betegek esetében.”

A készítmény hatóanyaga, a B06AC07 ATC-kódú garadacimab, mely jelenleg nem támogatott.

Az ANDEMBRY 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban készítmény alkalmazási előírásában szereplő, kérelem szempontjából releváns terápiás javallata a következő:

„Az ANDEMBRY az örökletes angioedema (hereditary angioedema, HAE) visszatérő rohamainak rutinszerű megelőzésére szolgál felnőtt és 12 évet betöltött serdülőkorú betegek esetében.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Felnőtt és 12 évet betöltött serdülőkorú HAE betegek, visszatérő rohamokkal	Garadacimab: Kezdeti 400 mg-os telítő dózis, amelyet kétszer 200 mg subcutan injekció formájában kell beadni, majd ezt követően a havonta alkalmazott dózis 200 mg.	nem rendszerszinten támogatott profilaktikus kezelések rendszerszinten támogatott on demand kezelés	HAE rohamgyakoriság - százalékos csökkenés a havonta bekövetkező HAE rohamszámában - rohammentes betegek száma - terápiáról SGART „jó” vagy jobb véleményt adó betegek száma - mentőterápiát igénylő rohamok havi előfordulása - mérsékelt vagy súlyos HAE rohamok havi előfordulása

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Felnőtt és 12 évet betöltött serdülőkorú HAE betegek, akiknek a szűrés előtti 3 hónapban (vagy a profilaktikus terápia megkezdése előtti 3 egymást követő hónapban) legalább 3 HAE-rohamot kellett tapasztalniuk	Garadacimab: Kezdeti 400 mg-os telítő dózis, amelyet kétszer 200 mg subcutan injekció formájában kell beadni, majd ezt követően a havonta alkalmazott dózis 200 mg.	placebo indirekt: lanadelumab, berotralstat	HAE rohamgyakoriság - százalékos csökkenés a havonta bekövetkező HAE rohamszámában - rohammentes betegek száma - terápiáról SGART „jó” vagy jobb véleményt adó betegek száma - mentőterápiát igénylő rohamok havi előfordulása - mérsékelt vagy súlyos HAE rohamok havi előfordulása
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	12. életévüket betöltött, HAE-C1INH-1-es típus vagy HAE-C1INH-2-es típusú örökletes angiooedémával (HAE) diagnosztizált betegek, akiknek a szűrés előtti 3 hónapban (vagy a profilaktikus terápia megkezdése előtti 3 egymást követő hónapban) legalább 3 HAE-rohama volt (átlagos életkor: 41,2 év)	garadacimab Kezdeti 400 mg-os telítő dózis, amelyet kétszer 200 mg subcutan injekció formájában kell beadni, majd ezt követően a havonta alkalmazott dózis 200 mg.	lanadelumab: kéthetente 1x 300 mg (Q2W) az adagolás négyhetente 1x 300 mg-ra (Q4W) csökkenthető stabilan rohammentes betegeknél	QALY - Költség - ICER

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 HAE kórképek kezelésére roham alatti és megelőző terápiák állnak rendelkezésre. A roham jelentkezésekor alkalmazható úgy nevezett on-demand készítmények a prodroma tünetek vagy a roham kezdetekor alkalmazandók, csökkentve vagy megállítva az ödémás epizód kialakulását. Megelőző terápiaként rövid és hosszú távú profilaktikus készítmények (short term prophylaxis, STP; valamint long term prophylaxis, LTP) alkalmazhatók.

A HAE-C1INH-ben szenvedő betegek hosszú távú profilaxisának első vonalbeli terápiái közé tartozik a C1INH-koncentrátum, a berotralstat, a donidalorsen, a lanadelumab és a jelen kérelem tárgyát képező garadacimab. Másodvonalban használatosak még az attenuált androgének, illetve az antifibrinolitikumok.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban, HAE-roham hosszú távú profilaxisára rendszerszinten támogatott terápia nem érhető el. Egyedi eljárás alapján érhetőek el a long-term profilaktikus készítmények.

On demand terápiák rendszerszintű támogatással elérhetőek (EÜ100 25.pont szerint a támogatott indikáció a „Hereditar angioödéma akut rohamainak kezelésére”)

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a lanadelumab-kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai ajánlásoknak megfelel, de a megjelölt komparátor nem rendelkezik rendszerszintű támogatással. A kérelemben szereplő információk szerint egyedi, méltányossági eljárás keretében érhető el.

A kérelmezett indikációban a profilaktikus terápiák közül rendszerszintű támogatással jelenleg Magyarországon nincs elérhető készítmény. Egyedi méltányossági eljárás alapján a lanadelumab (Takhzyro 300 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben), és a berotralstat (Orladeyo 150 mg kemény kapszula) érhető el.

A megjelölt komparátorokra vonatkozóan befogadási kérelem sem került benyújtásra az értékelés időpontjáig.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

Garadacimab vs. placebo direkt összehasonlítás alapján

A kérelmezett terápia hatásosságát az örökletes ismétlődő angioödémás rohamok megelőzésében fázis III, pivotális, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték felnőtt és 12 éves életkort betöltött, I-es vagy II-es típusú örökletes angioedémában szenvedő betegeknél. A „HAE rohamok idő szerint normalizált száma az 1. nap és a 6 hónapos kezelési időszak vége között” elsődleges végpontban többletelőny igazolódott. A HAE rohamok idő szerint normalizált száma az 1. és a 182. nap között átlag 0,27 (0,05, 0,49) vs. 2,01 (1,44, 2,57) (95%-os CI; p-érték < 0,001).

Garadacimab vs. lanadelumab/ berotralstat indirekt összehasonlítások alapján

Walsh et al 2025-ben publikált **hálózatos meta-analízise** alapján az aktív kezelések szignifikánsan csökkentették a *HAE-rohamok idő szerint normalizált számát* a placebohoz képest. A garadacimab vs. egyéb aktív terápiák összevetésekben a garadacimab szignifikánsan

jobban csökkentette a rohamok számát, kivéve a lanadelumab 300 mg kéthetente adagolású kezelés komparátort.

A rohammentes betegek aránya végpontban a garadacimab vs. egyéb aktív terápiák közt nem volt kimutatható szignifikáns eltérés.

Walsh et al 2025-ben publikált **MAIC típusú elemzése** alapján nem volt szignifikáns különbség igazolható a garadacimab vs. kéthetente lanadelumab, illetve négyhetente lanadelumab kezelések közt sem a HAE-rohamok idő szerint normalizált száma, sem a rohammentességet elérő betegek aránya, sem az on-demand kezelést igénylő HAE-rohamok idő szerint normalizált száma végpontokban.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a VANGUARD-OLE klinikai vizsgálat és egy hálózatos metaanalízis adatai, valamint real-world adatok 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 a garadacimab terápia alapesetben lanadelumab terápiával került összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hónapos ciklusokban 37,5 éves időtávval, tehát a betegkör átlagéletkorát (41,2 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő VANGUARD-OLE vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a garadacimab hatóanyagot a placebo kezeléssel összevető VANGUARD-OLE vizsgálatból, egy hálózatos metaanalízisből és real-world adatokból, 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 támogatási kérelem részeként benyújtott NMA alapján az elemzés hatókörében a vizsgált beavatkozás nyújtotta klinikai többletelőny megléte nem igazolható a Q2W adagolású lanadelumabbal szemben. Az INTEGRATED obszervációs retrospektív kohort vizsgálat eredményei alapján a legtöbb beteg esetében a hatékonyság fenntartása mellett csökkenthető a lanadelumab adagolás gyakorisága. Továbbá jelentős bizonytalanságot jelent, hogy a hazai betegpopulációra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok a lanadelumab adagolási gyakoriságára vonatkozóan. Az érvényes egészség-gazdaságtani irányelv nem ad meg küszöbértéket a nulla vagy annál kisebb többlet-egészségnyereség mutató értékekre, így a benyújtott költség-hasznossági elemzés nem viszi előbbre a döntéshozatalt.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmazott kiegészítve egy ismeretlen szakértőtől származó véleménnyel,

mely alapján a teljes kezelt betegszám az Andembry terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére XX, XX, XX és XX főre tehető.

A Technológia-Értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Kérelmező a teljes kezelésbe vonható betegszám esetén szűkebb populációt vett figyelembe, mint a kérelmezett indikáció szerinti populáció. Ezt azzal indokolta, hogy „Szakértői vélemény alapján a havonta legalább egy rohammal rendelkező betegek esetén látják relevanciáját a profilaktikus kezelésnek”.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Andembry listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A gyógyszeres kezelés éves várható költsége az 1. évben XXX Ft, a 2. évtől XXX Ft. A komparátor Takhzyro gyógyszeres kezelés éves költsége XXX Ft - XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az Andembry terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A Takhzyro komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatása Kérelmező szerint XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft.

A Technológia-Értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Kérelmező csak az újonnan terápiát kezdő betegeket vette figyelembe a költségvetési hatás számítása során. Mivel a Takhzyro készítmény nem támogatott, így a Kérelmező által számszerűsített nettó költségvetési hatás nem értelmezhető.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A relatív hatásossági adatok indirekt összehasonlításból származnak. A benyújtott hálózatos meta-analízis és a MAIC módszertannal készült összevetés relatív hatásosságra vonatkozó eredményei heterogének, (főként az elsődleges végpontot tekintve).

A benyújtott hálózatos meta-analízis alapján az idő szerint normalizált rohamok száma végpont(ok)on nem volt szignifikáns különbség kéthetente adagolt 300 mg lanadelumab-komparátorhoz képest, így vele szemben a klinikai többletelőny megléte nem igazolható.

A rohammentes betegek aránya végpontban egyik választott komparátorral szemben sem tapasztalható szignifikáns különbség, sem az NMA, sem a MAIC típusú összevetés alapján, így a klinikai többletelőny megléte nem igazolható ezen végpontban.

A komparátorválasztás nem felel meg az egészség-gazdaságtani irányelv útmutatásainak.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező által benyújtott indirekt összehasonlítás alapján az időre normált rohamszám; rohammentes betegek aránya; időre normált rohamszám, mely akut kezelést igényelt; kezelés során fellépő nemkívánatos események és életminőség változás a kiindulási értékhez képest végpontokon statisztikailag szignifikáns különbség nem volt igazolható a garadacimab kezelés javára a Q2W lanadelumab kezeléssel szemben. Az INTEGRATED obszervációs retrospektív kohort vizsgálat eredményei alapján a legtöbb beteg esetében a hatékonyság fenntartása mellett csökkenthető a lanadelumab adagolás gyakorisága. Emiatt a teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzés típusa (költség-hasznossági elemzés) nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa egy jól számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereség, illetve a költségek számítását is érintő bizonytalansági tényező. A terápiák között azonos hatásosságot feltételezve és felhasználva a Kérelmező NHS adatokra alapozott 51,7%-os Q4W adagolási arányt a

garadacimab bruttó fogyasztói árának XX%-os csökkentése esetén teljesül a költségminimalizáció az éves kezelési költségeket összevetve.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy rendszerszinten támogatott komparátorral szemben nem készült elemzés. Az egészség-gazdaságtani elemzés komparátora egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a hazai betegpopulációra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok a lanadelumab adagolási gyakoriságára vonatkozóan, a Kérelmező a lanadelumab dóziscsökkentést NHS adatokra alapozta. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a lanadelumab Q2W és Q4W adagolást kapó betegek aránya egy számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

8. Konklúzió

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza. A kérelmezett HAE-roham profilaxisa indikációban rendszerszinten támogatott terápia nem érhető el.

A rendelkezésre álló evidenciák alapján az idő szerint normalizált HAE-rohamok száma végpontban többletelőny megléte igazolható a placebóval szemben. A Kérelmező által választott komparátorral, a lanadelumab terápiával szembeni relatív hatásságot csak indirekt összevetésekben elemezték, amelyek – részben heterogén - eredményei alapján a klinikai többletelőny megléte nem megállapítható.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján nem tekinthető megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján a garadacimab költséghatékonyasága nem megállapítható a lanadelumab komparátorral szemben. A terápiák között azonos hatásságot feltételezve és felhasználva a Kérelmező NHS adatokra alapozott 51,7%-os Q4W adagolási arányt a garadacimab bruttó fogyasztói árának XX%-os csökkentése esetén teljesül a költségminimalizáció az éves kezelési költségeket összevetve, azonban jelentős bizonytalanságot jelent, hogy a hazai betegpopulációra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok a lanadelumab adagolási gyakoriságára vonatkozóan.

Az Andembry társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményezne a finanszírozó részére, ugyanis a választott komparátor nem rendszerszinten támogatott a kérelmezett indikációban.

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 az alábbi okok miatt:

- a választott komparátor nem rendszerszinten támogatott a kérelmezett indikációban.
- hazai betegpopulációra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok a lanadelumab adagolási gyakoriságára vonatkozóan.