

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Elfabrio 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba vételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő indikációban:

9/1993. (IV.2.) NM rendelet az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről; 11. pont: Fabry-betegség (α -galaktozidáz-A-hiány).

A készítmény hatóanyaga, az **A16AB20** ATC-kódú **pegunigalzidáz-alfa**, mely új hatóanyag a tételes támogatási kategóriában.

A készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Az Elfabrio igazolt Fabry-betegséggel (alfa-galaktozidáz-hiánnyal) élő felnőttek hosszú távú enzimpótló kezelésére javallott.

Az Elfabrio 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat része a kérelmezett indikációnak.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Fabry-betegséggel (alfa-galaktozidáz-hiánnyal) diagnosztizált felnőtt (18 ≤ év) betegek	1 mg/ttkg kéthetente egyszer intravénás infúzióban	alfa-agalzidáz (Replagal): 0,2mg/ttkg kéthetente, 40 perces infúzióban; béta-agalzidáz (Fabrazyme): 1 mg/ttkg kéthetente, intravénás infúzióban (arra fogékony mutáció esetén egyedi méltányosság keretében: migalasztát [Galafold]: kétnaponta egyszer 123 mg per os)	plazma-lyso-Gb3; eGFR; albuminuria; szívparaméterek

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	NCT01678898– NCT01769001– NCT01981720 (I/II. fázis): Fabry-betegségben szenvedő, tünetes, ERT-terápiánaív, vagy ERT-ben 6 hónapja nem részesült, felnőttek; eGFR ≥ 60 ml/perc/1,73 m ²	0,2; 1,0; illetve 2,0 mg/ttkg kéthetente, intravénás infúzióban 12 hónapig, majd további 48, illetve 60 hónapig: 1,0 mg/ttkg kéthetente, intravénás infúzióban	-	biztonságosság; plazma-Gb3 és -lyso-Gb3; eGFR-változás; vese Gb3-felhalmozódás; szívparaméterek; farmakokinetika; ADA-pozitivitás; vizelet labor (kreatinin, proteinuria); ...
	BALANCE (non-inferioritás) vizsgálat: Fabry-betegségben szenvedő, tünetes, romló vesefunkciójú felnőttek, akik már legalább 1 éve béta-agalzidáz -kezelésben részesültek	1 mg/ttkg kéthetente egyszer intravénás infúzióban; 24 hónapig	béta-agalzidáz; 1 mg/ttkg kéthetente egyszer, intravénás infúzióban; 24 hónapig	éves eGFR-mereedség-csökkenés; eGFR; plazma-lyso-Gb3; UPCR; biztonságosság; ADA-pozitivitás
	BRIDGE (switch-over) vizsgálat: Fabry-betegségben szenvedő, tünetes, előzetesen legalább 2 évig alfa-agalzidázzal (kéthetente 0,2 mg/ttkg) kezelt felnőttek (eGFR ≥ 40 ml/perc/1,73 m ²)	1 mg/ttkg kéthetente egyszer intravénás infúzióban; 12 hónapig	-	biztonságosság; éves eGFR-mereedség-csökkenés eGFR; plazma-lyso-Gb3; UPCR; LVM-index; életminőség
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Fabry-kórban szenvedő felnőtt betegek	1 mg/ttkg kéthetente egyszer intravénás infúzióban élethosszig	alfa-agalzidáz (Replagal): 0,2mg/ttkg kéthetente, 40 perces infúzióban; béta-agalzidáz (Fabrazyme): 1 mg/ttkg kéthetente, intravénás infúzióban	kérelmezettel megegyezik

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

ADA: Anti-Drug Antibody; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; ERT: Enzyme Replacement Therapy; Gb3: globotriaoszil-ceramid; LVM: Left Ventricular Mass; lyso-Gb3: globotriaoszil-szfingozin; UPCR: Urine Protein/Creatinine Ratio

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a direkt összehasonlítást képviselő BALANCE vizsgálat populációja és a kérelmezett (az alkalmazási előírásban szereplő) populáció nem egyezik meg, valamint az alfa-agalzidáz hatóanyaggal összehasonlítás nem történt.

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 enzimmel (enzyme replacement therapy, ERT; ennek szereit: **alfa-agalazidáz, béta-agalazidáz, pegunigalazidáz-alfa**), vagy egy orális chaperon, a **migalasztát** alkalmazása (az utóbbi csak bizonyos mutációk esetén jöhet szóba). A nonspecifikus/tüneti kezelés a CKD-re, a szívbetegségre, a, a neurológiai és a gastrointesztinális tünetekre vagy más klinikai manifesztációra irányul (RAS-gátló antihypertensív kezelés, vese-pótló kezelés, fájdalomcsillapítás).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

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

A **migalasztátkezelés** (Galafold 123 mg kemény kapszula) jelenleg **egyedi méltányosság** keretében érhető el, mivel tételes társadalombiztosítási támogatásba vételi eljárása 2017 nyarán megszüntető hatósági döntéssel zárult.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében az **alfa-agalazidáz-** és az **béta-agalazidáz-kezelés** a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátorválasztása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

A komparátorválasztás az alábbi limitációkkal rendelkezik:

Direkt összehasonlító klinikai (noninferioritás) vizsgálat csak a béta-agalazidázzal szemben készült, az is csak olyan betegek körében, akiket előzőleg már kezeltek béta-agalazidázzal.

A beadvány arra hivatkozik, hogy az Elfabrio és a többi komparátor közötti standard noninferioritási elemzés nem volt lehetséges a kis mintanagyság és a vizsgálatok közötti heterogenitás miatt. Az elemzés azzal a **feltételezéssel** él, hogy az Elfabrio hatásossága hasonló a többi ERT-éhez.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A rendelkezésre álló BALANCE klinikai vizsgálatban az éves medián eGFR-merevedésg csökkenése végpontban noninferioritás igazolódott, ennek klinikai jelentősége nehezen megítélhető:

A **BALANCE vizsgálat (NCT02795676)** egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos direkt összehasonlító vizsgálat volt, amely a pegunigalzidáz-alfa noninferioritását értékelte a béta-agalzidázzal szemben olyan Fabry-betegségben szenvedő, romló vese-funkciójú felnőttek esetén ($n=77$), akik legalább egy jellemző Fabry-tünetet mutattak, és már legalább 1 éven keresztül béta-agalzidáz-kezelést kaptak. A betegek éves becsült GFR értékeinek (eGFR) meredeksége $-2 \text{ ml/perc/1,73m}^2/\text{év}$ értéknél negatívabb volt. A betegeket 2:1 arányban randomizálták, az aktív kar 1 mg/ttkg pegunigalzidáz-alfa-, a kontroll kar 1 mg/ttkg béta-agalzidáz-kezelést kapott kéthetente, 2 éven keresztül. Az elsődleges hatásossági analízis a noninferioritást értékelte a karok medián éves eGFR-meredekségének különbsége alapján; másodlagos hatásossági végpont volt a plazma lyso-Gb3-koncentrációjának változása. A biztonságossági végpontok az alábbiak voltak: TEAE-k, infúzióval összefüggő reakciók, premedikáció, valamint a kezdeti meglévő és a vizsgálat alatti ADA-státusz. A 24 hónapos vizsgálatot a pegunigalzidáz-alfa-karon 48/52 (90,6%) beteg fejezte be, az béta-agalzidáz-karon pedig 24/25 (96%). A pegunigalzidáz-alfa-karon két beteg a jelentkező TEAE-k miatt hagyta abba a kezelést az első évben. **Két év után** a medián eGFR-meredekségek közti **különbség - $0,36 \text{ ml/perc/1,73 m}^2/\text{év}$** volt, amely az előre meghatározott **noninferioritási határok közé esik**. A teljes populációt tekintve mindkét kezelési kar esetén minimális változás volt megfigyelhető a másodlagos végpontként vizsgált plazma-lyso-Gb3 koncentrációban, bár férfiak esetén a kiindulási medián plazma-lyso-Gb3 változása statisztikailag szignifikáns volt az béta-agalzidáz javára ($5,30 \text{ nmol/l}$ [$-32,2-32,7$] a pegunigalzidáz-alfa- vs $-2,40 \text{ nmol/l}$ [$-102,3-2,4$] a béta-agalzidáz-karon [$p=0.0001$]).

A betegek 90,4%-a a pegunigalzidáz-alfa-karon és 96,0%-a a béta-agalzidáz-karon legalább 1 TEAE-t tapasztalt. A gyógyszerrel összefüggő TEAE-t tapasztaló betegek aránya azonos volt a két csoport esetén (40% a pegunigalzidáz-alfa és 44% az béta-agalzidáz esetén). A gyógyszerrel összefüggő TEAE-k expozícióval korrigált értékei (esemény / 100 expozíciós év) **3,6-szor** alacsonyabbak a pegunigalzidáz-alfa, mint az béta-agalzidáz esetén (43 vs 153), de a bármely TEAE-t tekintve is szignifikáns a különbség (572 vs 817; rate ratio: 0,70 [95%CI: 0,62–0,80]; $p<0,0001$). A férfiakat tekintve a TEAE-arány a pegunigalzidáz-alfa esetén szignifikánsan alacsonyabb (545 vs 922; rate ratio: 0,59 [95%CI: 0,51–0,69]; $p<0,0001$), a nőbetegeket tekintve pedig numerikusan magasabb (605 vs 549; rate ratio: 1,10 [95%CI: 0,86–1,42]; $p<0,45$). Az infúziós reakciók esetén az értékek **7,8-szor** magasabbak voltak a béta-agalzidáz, mint a pegunigalzidáz-alfa esetén ($0,5 / 100$ infúzió vs $3,9 / 100$ infúzió).

A legtöbb, az előzetes béta-agalzidáz terápiás protokoll szerint kezdetben premedikációt alkalmazó betegnél sikerült jelentősen csökkenteni a premedikáció használatát: 24 hónap után a pegunigalzidáz-alfa-kezelésben részesülő 21 (40,4%) betegből 3 (6,4%) beteg, a béta-agalzidáz-kezelésben részesülő 16 betegből (64,0%) pedig szintén 3 (12,5%) beteg alkalmazott premedikációt az infúzióval összefüggő reakciók kivédésére.

A vizsgálat végére neutralizáló antitesteket a betegek 15%-a esetben észleltek a pegunigalzidáz-alfa-karon, és a betegek 26%-a esetében a béta-agalzidáz karon. Haláleset nem történt.

A vizsgálat befejezése után a betegeknek felajánlották a részvételt a vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében – ez a jelenleg is zajló, várhatóan 2025 első felében befejeződő BRILLIANCE vizsgálat (NCT03566017).

Tehát a fázis III-as BALANCE vizsgálat alapján a pegunigalzidáz-alfa-kezelés noninferior a béta-agalzidáz-kezeléshez képest a 24 hónap után értékelt éves medián eGFR-meredekség-csökkenés végpontban.

Az abszolút kockázatcsökkenést 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 elemzés a BALANCE, a BRIDGE és a BRIGHT vizsgálat adatait használja fel.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljes körű gazdasági elemzés készült, melyben a pegunigalzidáz-alfa terápia alapesetben a béta-agalzidáz-, illetve az alfa-agalzidáz-kezeléssel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés egy éves ciklusokban 35 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, BALANCE, a BRIDGE és a BRIGHT vizsgálat adatait alapul véve készítették el a ERT naiv, illetve ERT-vel már kezelt betegek alcsoportjára külön-külön.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a BALANCE, a BRIDGE és a BRIGHT összetevő vizsgálatokból, az átmeneti valószínűség adatok Rombach és munkatársai 2013-as tanulmányából származnak 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 pegunigalzidáz-alfa terápia az ERT naiv betegek esetében többlet-egészségnyereséget (0,028 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az alfa-agalzidáz komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 35 éves időtávon, béta-agalzidáz komparátorral szemben pedig 0,027 QALY többlet-egészségnyereséget számszerűsít, és szintén magasabb költségeket XXX Ft.

Tekintettel arra, hogy a Kérelmező nem a kérelmezett árral számolt, így a TÉF által számított ICER a pegunigalzidáz-alfa terápia esetén alfa-agalzidáz komparátorral szemben (XXX Ft /QALY) magasabb, mint a kérelmezett nem orphan készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft /QALY). Béta-agalzidáz komparátorral szemben az ICER értéke XXX Ft /QALY, mely szintén a releváns küszöbérték felett van.

A pegunigalzidáz-alfa terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása a teljes terápiás válasz állapotában eltöltött idő,; a várható többletköltségek forrása pedig döntően a Elfabrio gyógyszer akvizíciós költségei.

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 teljes prevalens betegszám a pegunigalzidáz-alfa terápia esetében, az 1., 2., 3., és 4. év végére 1, 3, 9 és 15 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a pegunigalzidáz-alfa listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, éves költsége XXX Ft. A komparátor alfa-agalzidáz terápia Replagal 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz/inj. üveg (3,5 ml) listaáron számított bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, míg a béta-agalzidáz esetében a Fabrazyme 35 és 5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátum XXX Ft és XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a pegunigalzidáz-alfa terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A Replagal és Fabrazyme komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

Az elkészített elemzések eredményeit ugyan nem befolyásolja, de annak relevanciáját érintheti, hogy a Kérelmező a TéF által javasolt és publikusan elérhető Strukturált Kérelmezői Sablon helyett saját dokumentumsablont használt a klinikai és egészség-gazdaságtani elemzések elkészítéséhez. A Technológia-értékelő Főosztály kerülendő gyakorlatnak tartja a Strukturált Kérelmezői Sablontól eltérő dokumentumsablon használatát, mert az növeli az elemzések közötti heterogenitást, és nehezíti a kritikai értékelési módszertan alkalmazását.

7.1. Orvosszakmai limitációk

Terápia-naív betegek kezelésére vonatkozóan csak alacsony evidenciájú, I/II. fázisú vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok állnak rendelkezésre.

A relatív hatásosságot csak az előzőleg béta-agalzidázzal kezelt betegek esetén vizsgálták.

A placebokontrollos vizsgálatok hiányoznak.

A direkt összehasonlítást képviselő BALANCE vizsgálat populációja és a kérelmezett (az alkalmazási előírásban szereplő) populáció nem egyezik meg. A BALANCE vizsgálatban alkalmazott 2:1 randomizáció torzítási kockázatot hordoz. A vizsgálatban továbbá egy újonnan kezdett kezelés kerül összehasonlításra egy már hosszabb távú kezeléssel, így például a pegunigalzidáz-alfa esetében jelentkező mellékhatások egy hosszú távú kezelés mellékhatásaival kerülnek összevetésre. Így a hatásosságra vonatkozó bizonyítékok nagyfokú bizonytalanságot hordoznak. A TéF továbbá felhívja a figyelmet, hogy a másodlagos végpontot képviselő két éves plazma-lyso-Gb3 változásának értéke férfiak esetén statisztikailag szignifikáns a béta-agalzidáz-kezelés javára.

Az alfa-agalzidáz esetében (BRIDGE vizsgálat) *switch* kezelés történt; a hasonló hatásosság így feltételezésen alapul. A TéF a jelenleg *off-label*, 4 hetenkénti adagolásra tervezett vizsgálatokat (BRIGHT, BRIGHT51) a jelen kérelem szempontjából nem tartja relevánsnak.

A terápiaváltás hatásosnak ígérkezett a béta-agalzidázról alfa-agalzidázra váltás esetében is, mégis, a hosszú távú eredmények ennek ellenkezőjét igazolták. Így a pegunigalzidáz-alfára történő terápiaváltás sikerességének megítéléséhez is hosszú távú adatok lennének szükségesek annak ellenére, hogy a dózis a béta-agalzidázéval azonos.

A relatív hatásosságot jellemző adatok noninferioritás igazolására tervezett vizsgálatból származnak, így klinikai többletelőny megléte definíciószerűen nem igazolható a béta-agalzidáz komparátorral szemben. A Kérelmező az elemzésben a pegunigalzidáz-alfa és az alfa-agalzidáz hasonló hatásosságát **feltételezte**; klinikai többletelőny megléte definíciószerűen nem igazolható.

A gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll.

A kérelmezett indikációban nem áll fenn kielégítetlen terápiás szükséglet (*unmet need*)

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy eGFR-meredekségcsökkenés végponton nem volt igazolható a klinikai többletelőny megléte a pegunigalzidáz-alfa kezelés javára az alfa-agalzidáz kezeléssel szemben. Emiatt a teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzés típusa (költséghasznossági elemzés) nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa egy jól számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereség, illetve a költségek számítását is érintő bizonytalansági tényező, ami a költséghatékonysági konklúzióra nézve jelentős hatású.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az átmeneti valószínűségek nem a klinikai vizsgálatból, hanem egy tanulmányból (Rombach et al) származnak (a tanulmány az ERT-terápia költséghatékonyságát vizsgálja a standard kezeléshez viszonyítva). Az egészség-gazdaságtani elemzésben az átmeneti valószínűségek egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy pegunigalzidáz-alfa és az alfa-agalzidáz hasonló hatásosságát feltételezte. A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a kérelmező ezen feltételezése jelenleg evidenciákkal nem támasztható alá.

8. Nemzetközi kitekintés

A **francia HAS** 2024. január 08-án kelt állásfoglalása kedvezőtlen véleményt fogalmazott meg a terápiás javallatra, mint indikációra vonatkozóan. Egyrészt a BALANCE vizsgálat eredményei korlátozottan interpretálhatók (az előzőleg béta-agalzidázzal kezelt betegek esetén az Elfabrio noninferior a béta-agalzidázzal szemben a záró 24 hónapos időpontban, de nem az a 12 hónap után végzett köztes analíziskor; a noninferioritási határ megkérdőjelezhető; a placebókar hiányzik). Másrészt a többi elérhető kezeléssel szemben az Elfabrio (pegunigalzidáz-alfa) hatásossága bizonytalan, további előnyt pedig nem nyújt (elsősorban a tolerálhatóságot vagy a kényelmesebb felhasználást tekintve). Harmadrészt a nem összehasonlító, kis betegszámon végzett BRIDGE vizsgálat, amely a BALANCE vizsgálatnál rövidebb ideig (12 hónap) tartott, nem oszlatta el az Elfabrio (pegunigalzidáz-alfa) hatásosságával kapcsolatos kétségeket. Negyedrészt a számos metodológiai limitáció miatt felhasználható indirekt összehasonlítás nem történt. Mindezek okán az Elfabrio-nak (pegunigalzidáz-alfa) nincs helye a Fabry-betegség terápiás stratégiájában; a forgalomba hozatali engedélyben szereplő indikációban a technológia nyújtotta klinikai előny nem elégséges ahhoz, hogy a

nemzeti szolidaritási program általi finanszírozás indokolt legyen, mivel egyéb elérhető alternatívák is rendelkezésre állnak. A készítmény klinikai többletelőnyt nem nyújt.

A **német IQWiG** 2023. december 22-én kelt állásfoglalása szerint az igazoltan Fabry-betegségben szenvedő betegek esetén a BALANCE vizsgálat nem bizonyítja a pegunigalzidáz-alfa többletelőnyt a megfelelő komparátorként alkalmazott béta-agalzidázzal szemben. Mivel a vizsgálatban csak az előzőleg kezelt, illetve azok a betegek vettek részt, akiknek eGFR értéke ≥ 40 ml/perc/1,73m² volt, és a vesefunkció korábban legalább 2 ml/perc/1,73 m²/év csökkenést mutatott, nem tisztázott, hogy a leírt eredmények kivetíthetők-e a terápiánaív, illetve a jobb vesefunkcióval rendelkező betegekre is. A G-BA 2024.03.21-én szintén nem állapított meg többletelőnyt a béta-algalzidázzal szemben. Ugyanis statisztikailag nem volt szignifikáns (tehát releváns) különbség sem a mortalitásban (nem történt haláleset), sem a morbiditásban (az értékelés szempontjából nem volt releváns különbség), sem a mellékhatások tekintetében (az értékelés szempontjából nem volt releváns különbség, bár előny mutatkozott a mellkasi fájdalom, továbbá a légúti, a mellüri és a mediastinumot érintő betegségek esetén), az egészséggel összefüggő életminőségről pedig nincsenek adatok.

Az **ír NCPE** 2023. május 24-én zárta le a rövidített értékelést. Az iroda nem ajánlja a teljes értékelés elvégzését, és a pegunigalzidáz-alfa támogatásba fogadását sem – a megjelölt áron. Bizalmas ártárgyalásokat követően a Health Service Executive (HSE) 2023 szeptemberében befogadta a készítményt.

A **brit NICE** 2023.10.04-i állásfoglalása a Fabry-betegség (alfa-galaktozidáz-hiány) kezelési lehetőségeként ajánlja a pegunigalzidáz-alfát felnőttek kezelésére, a forgalomba hozatali engedély indikációjának megfelelően. Az ajánlás csak akkor él, ha a cég a kereskedelmi megállapodásnak megfelelően biztosítja a készítményt.

A Fabry-betegség szokásos kezelését vagy a migalasztát, vagy az enzimpótló kezelés (ERT) jelenti. Az utóbbi gyógyszerei az alfa-agalzidáz és a béta-agalzidáz. A pegunigalzidáz-alfa egy harmadik ERT-készítmény. Klinikai vizsgálatból származó evidencia szerint a pegunigalzidáz-alfa ugyanúgy hatásos, mint a béta-agalzidáz. Olyan direkt klinikai vizsgálati bizonyíték viszont nincsen, amely a pegunigalzidáz-alfát az alfa-agalzidázzal vagy a migalasztáttal hasonlítja össze, de klinikus szakértők szerint a pegunigalzidáz-alfa valószínűleg ugyanolyan hatásos, mint az utóbbi két kezelés. A költségoldali bizonyíték pedig arra utal, hogy a pegunigalzidáz-alfa – a többi ERT-vel és a migalasztáttal összehasonlítva – költségmegtakarító kezelés, ezért a készítmény ajánlott.

A **skót SMC** 2023.11.13-án, az orphan ekvivalens eljárásban történt teljes értékelés után nem ajánlja a készítmény befogadását a forgalomba hozatali engedélyben szereplő indikációban. Egy kétéves, kettős vak, randomizált, III. fázisú vizsgálatban a pegunigalzidáz-alfa hasonló éves változást eredményezett a becsült glomerulusfiltrációs rátában (eGFR), mint egy másik ERT. A cég nem nyújtott be kellően robusztus klinikai és egészség-gazdaságtani elemzést az SMC általi jóváhagyáshoz.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a **pegunigalzidáz-alfa** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megegyezik nem igazolható** a béta-agalzidáz komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető éves medián



eGFR-mereedségcsökkenés **végponton**. Ezt **magas evidenciaszintű**, vélhetően **magas torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban a jelenlegi terápiák mellett választékbővítő szereppel bírhat.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a pegunigalzidáz-alfa alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a béta-agalzidáz komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés az igazolt klinikai többletelőny hiányában nem tekinthető megfelelően megalapozottnak. A benyújtott elemzés alapján a pegunigalzidáz-alfa a béta-agalzidáz komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. Az Elfabrio társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatásiáramlást eredményez a finanszírozó részére.