

## Nyilvános összefoglaló

### 1. A Kérelem tárgya

A kérelem az **Opfolda 65 mg kemény kapszula, 4x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** elszámolású támogatását kéri a következő, létesítésre javasolt indikációban:

*Késői kezdetű Pompe-kór (sav- $\alpha$ -glükózidáz- [GAA] hiány).*

Az Opfolda készítmény hatóanyaga, az A16AX06 ATC-kódú **miglusztát**, mely jelenleg **nem támogatott**.

Az Opfolda 65 mg kemény kapszula, 4x készítmény alkalmazási előírásában szereplő, kérelem szempontjából releváns **terápiás javallata** a következő:

*„Az Opfolda (miglusztát) enzimstabilizáló az alfa-cipaglükózidáz hosszú távú enzimpótló terápiában olyan felnőtteknél, akiknél késői megjelenésű Pompe-kór (savas  $\alpha$ -glükózidáz- [GAA] hiány) áll fenn.”*

A kérelem PICO struktúráját az alábbi táblázat mutatja.

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

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
<b>Kérelmezett indikáció alapján definiált</b>	késői megjelenésű Pompe-kór	alfa-cipaglükózidáz + miglusztát	BSC (Best Supportive Care)*	6MWD FVC
<b>Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált</b>			alfa- $\alpha$ -glükózidáz, alfa- $\beta$ -glükózidáz	
<b>Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő</b>			alfa- $\beta$ -glükózidáz	

\*kiegészítő információt nyújthat az alfa- $\alpha$ -glükózidázhoz, illetve az alfa- $\beta$ -glükózidázhoz viszonyított hatásosság bemutatása

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

## 2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

### 2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A nemzetközi szakértői összefoglalók és az irányelvek alapján a kérelmezett indikációban enzimpótló terápia (alfa- $\alpha$ -glükózidáz, alfa- $\alpha$ -avalglükózidáz, alfa-cipaglükózidáz + miglusztát) alkalmazandó, melyet a mindenkori szükségleteknek megfelelő tüneti terápia egészít ki.

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

A kérelmezett indikációban jelenleg támogatott terápia nem érhető el.

A Kérelmező leírása szerint jelenleg az alfa- $\alpha$ -glükózidáz és alfa- $\alpha$ -avalglükózidáz érhető el egyedi méltányosság keretében. A klinikai szakértő és a gyógyszerforgalmi alapján kizárólag a Nexviadyme (avalglükózidáz- $\alpha$ ) terápiával történik kezelés.

A TEF megjegyzi, hogy a Myozyme 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény esetében termékhiány azonosítható 2026.01.15-től, forgalmazása szünetel, melynek piaci megfontolások az oka.

## 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében az alfa- $\alpha$ -glükózidáz és az alfa- $\alpha$ -avalglükózidáz kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező releváns elsődleges komparátornak tekinti az alfa- $\alpha$ -avalglükózidáz terápiát.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek és klinikai gyakorlat figyelembevételével a választott komparátorok megfelelőek lennének, a hazai támogatási rend miatt nem megfelelő.

A TEF kiemeli, hogy mivel rendszerszintű támogatás keretében nem érhető el kezelés a kérelmezett indikációban, a megfelelő komparátor a legjobb szupportív kezelés (BSC – best supportive care).

Megjegyzendő, hogy az egészség-gazdaságtani eredmények bemutatása csak az alfa- $\alpha$ -avalglükózidáz esetében történtek meg.

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

### 4.1. Relatív hatásosság

- alfa-cipaglükózidáz + miglusztát vs. BSC

Nem került bemutatásra tudományos bizonyíték.

- alfa-cipaglükózidáz + miglusztát vs. alfa- $\alpha$ -glükózidáz

Az alfa-cipaglükózidáz + miglusztát vs. alfa- $\alpha$ -glükózidáz kezelések összevetésére direkt összehasonlító vizsgálat (PROPEL) áll rendelkezésre.

Az alfa-cipaglükózidáz + miglusztát az alfa- $\alpha$ -glükózidáz kezeléseket összevető, 122 fő bevonásával készült PROPEL vizsgálatban a 6MWD végponton 20,0 méteres vs. 8,3 méteres javulást mutattak a betegek a kiindulási értékhez képest. Ez 11,7 méteres kezeléshatást jelez a cipaglükózidáz- $\alpha$  + miglusztát javára (95%CI: -1,0 - 24,4; p = 0,07). A különbség nem volt statisztikai szignifikáns az ismételt mérésekre alkalmazott MMRM (mixed-effect modell) alapján végzett elsődleges elemzésben. Mivel az elsődleges végpont nem volt statisztikailag szignifikáns, a fő másodlagos végpontok eredményeit nominális statisztikai értékelésnek tekintendők.

A másodlagos végpontként vizsgált, ülő helyzetben mért becsült FVC%-os változása az 52. héten az alfa-cipaglükozidáz-alfa + miglusztát esetében átlagosan  $-1,4\%$  változást mutatott a kiinduláshoz képest, az alfa-avaglükozidáz esetében ez  $-3,7\%$  volt, ami  $2,3\%$ -os kezeléshatást jelez az alfa-cipaglükozidáz + miglusztát javára (95%CI: 0,2 - 4,4).

- alfa-cipaglükozidáz + miglusztát vs. alfa-avaglükozidáz

Az alfa-cipaglükozidáz + miglusztát vs. alfa-avaglükozidáz kezelésekre indirekt elemzés (Shohet, 2024) áll rendelkezésre.

Az összehasonlításban a 6MWD (hat perces járástávolság) és FVC (erőltetett vitálkapacitás) végpontokon a kétféle elemzés közül az egyik esetében („B hálózat, fix hatás modell”) mutatkozott előnyösebbnek az alfa-cipaglükozidáz + miglusztát az alfa-avaglükozidázhoz viszonyítva.

Az „A” hálózati elrendezés eredményei alapján az alfa-cipaglükozidáz + miglusztát kedvezőtlenebb eredményeket, csökkenést mutatott az alfa-avaglükozidázhoz viszonyítva:

- a 6MWD végpont: átlagos különbség  $-10,02\text{m}$  (CrI95%:  $-23,62 - 4,00\text{ m}$ ), Bayesian valószínűség 91,8%;
- az FVC végpont: átlagos különbség  $-1,45\text{ pp}$  (CrI95%:  $-3,01 - 0,07\text{ pp}$ ), Bayesian valószínűség 96,8% értékekkel.

Az „B” hálózati elrendezés eredményei alapján az alfa-cipaglükozidáz + miglusztát kedvezőbb eredményeket, növekedést mutatott az alfa-avaglükozidázhoz viszonyítva:

- a 6MWD végpont: átlagos különbség  $28,93\text{ m}$ , (CrI95%:  $8,26 - 50,11\text{ m}$ ), Bayesian valószínűség 99,7%
- az FVC végpont: átlagos különbség  $2,88\text{ pp}$  (CrI95%:  $1,07 - 4,71\text{ pp}$ ); Bayesian valószínűség  $>99,9\%$  értékekkel.

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

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a Shohet et al. 2024 indirekt összehasonlítás adatai kerültek felhasználásra.

#### 5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

##### 5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-minimalizációs típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az alfa-cipaglükozidáz + miglusztát terápia alapesetben alfa-avaglükozidáz terápiával kerül összevetésre.

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

A Kérelmező azonos hatásosságot feltételezett a vizsgált terápiák között, így csak az egy betegévre jutó költségek számszerűsítését végezte el.

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

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az alfa-cipaglükozidáz + miglusztát terápia esetében definíciószerűen azonos egészségnyereséget és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az alfa-avaglükozidáz komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 1 éves időtávon. 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 teljes kezelt betegszám az alfa-cipaglükózidáz + miglusztát terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 7, 8, 10 és 12 főre tehető.

### 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Opfolda és Pombiliti listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft.

A komparátor terápia nem támogatott hazánkban, így nincs ismert publikus ára. A Kérelmező az ismert nemzetközi referenciaárak alapján XXX Ft-ra becsülte az ampulla költséget.

### 6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, az alfa-cipaglükózidáz + miglusztát terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A terápia nettó költségvetési hatása XXX Ft, melynek számítása során a Kérelmező feltételezte, hogy a betegek a komparátor terápiát egyedi alapon kapják.

## 7. A benyújtott elemzés limitációi

### 7.1. Orvosszakmai limitációk

#### Az elemzés hatóköre

A kérelmezett indikáció alapján definiálható PICO-ban nem került bemutatásra elemzés.

Az alfa-cipaglükózidáz + miglusztát költséghatékonyságának megítéléshez a hazai támogatási rendszer figyelembevételével az alfa-cipaglükózidáz + miglusztát vs. legjobb szupportív kezelés (BCS) relatív hatásosságának vizsgálata lenne szükséges, mely nem került bemutatásra.

#### Relatív hatásosság

- alfa-cipaglükózidáz + miglusztát vs. BSC

Nem került bemutatásra tudományos bizonyíték.

- alfa-cipaglükózidáz + miglusztát vs. alfa-*agl*ükózidáz

A pivotális vizsgálat eredményei alapján a 6MWD elsődleges végponton az alfa-cipaglükózidáz + miglusztát előnye statisztikailag nem volt szignifikáns az alfa-*agl*ükózidázhoz viszonyítva (11,7 m; 95%CI: - 1,0 – 24,4; p = 0,07).

Nem készült elemzés a non-inferior hatásosság vizsgálatára.

- alfa-cipaglükózidáz + miglusztát vs. alfa-*aval*glükózidáz

Alacsony evidencia szintű indirekt elemzésben vizsgálják az alfa-cipaglükózidáz + miglusztát vs. alfa-*aval*glükózidáz relatív hatásosságát.

Bár a többszintű hálózatos metaregressziós (ML-NMR) módszer alkalmazása az elemzés erősségnek tekinthető, az eredmények megalapozottságát számos limitáció csorbíthatja.

Nem világos, hogy a szisztematikus irodalmi áttekintést hány bíráló végezte, ami növelheti a torzítás kockázatát és a hiányzó adatok mennyiségét.

A kezelés hatását befolyásoló tényezők kiválasztását nem indokolták teljeskörűen, számos releváns változó kimaradt, mint pl. a testtömeg, az izomkárosodás mértéke, vagy az angiotenzin konvertáló enzim genotípusa.

Az elemzés során betegszintű adatokon alapuló módosításokat alkalmaztak más vizsgálatok összesített adataira vonatkozóan. Bár az összesített Pearson-reziduálisok a végső ML-NMR modell előrejelzéseinek jó illeszkedését mutatták a vizsgálatok adataihoz viszonyítva, nem állnak rendelkezésre specifikus diagnosztikai mutatók az alkalmazott korrekciók megfelelőségének és hatásának vizsgálatára.

Nem végeztek inkonzisztencia-vizsgálatot, ami korlátozza az indirekt elemzések és a közvetlen összehasonlító vizsgálatok eredményeinek egybehangzóságának ellenőrizhetőségét. A „B” hálózati elrendezésben az egykarú és a nyílt kiterjesztésű vizsgálatok bevonása fokozza a heterogenitást, és illesztéses technikák alkalmazása szükséges ahhoz, hogy az egyes betegpopulációk összevethetők legyenek a megfelelő komparátor kar populációjával. Ez a kezelési rangsor jelentős különbségéhez vezet az „A” ill. „B” hálózati elrendezés esetében. Az eltérő eredmények egyrészt arra utalnak, hogy a korábbi enzimpótló kezelés jelentősen befolyásolja a hatásossági eredményeket, másrészt aggályokat vet fel a torzító hatásokkal kapcsolatosan: az egykarú vizsgálatok alkalmazása és a mesterségesen növelt pontosság miatt.

Bár az indirekt összehasonlítás némi betekintést nyújt az alfa-cipaglükózidáz + miglusztát relatív hatásosságáról, számos módszertani hiányosság csökkent az eredmények megbízhatóságát. A nem teljeskörű modelldiagnosztika, az inkonzisztencia vizsgálatának hiánya, a módosított adatok megalapozottsága és a módszertani lehetőségek változékonysága az eredmények magas fokú bizonytalanságát okozza.

### Ritka betegség

Bár a Pompe-kór a ritka betegségek közé tartozik, a kérelmezett készítmény nem rendelkezik az EMA „orphan” minősítésével, mivel nem áll rendelkezésre bizonyíték a jelentős előny igazolására.

### 7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a megjelölt komparátor nem részesül hazánkban rendszerszintű támogatásban. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az egészséggazdaságtani irányelvnek nem megfelelő komparátor választás egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a komparátor ára súlyos bizonytalansággal terhelt, hiszen a Kérelmező csak nemzetközi referenciaárak alapján becsli azt. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a komparátor ára egy nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

### 7.3. Költségvetési-hatás becslés limitációi

A költségvetési hatás becslés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező figyelembe veszi a jelenleg nem támogatott komparátorokat az elemzésben. Ha ezt nem vesszük figyelembe úgy a nettó és bruttó támogatás kiáramlás megegyezik.

Ezen limitációkat figyelembe véve a Technológia-Értékelő Főosztály a következő alternatív költségvetési hatás számítását készítette el. Támogatott áron számítva az alfa-cipaglükózidáz + miglusztát terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1.,

2., 3., 4. évben. A teljes jelenlegi piac költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX Ft.

#### 8. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TEF által javasolt besorolása szerint az alfa-cipaglükozidáz + miglusztát terápia nyújtotta **a klinikai többletelőny megléte nem igazolható** az alfa-avalglükózidáz komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető 6MWD végponton. Ezt alacsony evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza.

A Kérelmező által benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapján az alfa-cipaglükozidáz + miglusztát alkalmazásával többletköltséget és azonos egészségnyereséget számszerűsített az alfa-avalglükózidáz komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján az alfa-avalglükózidáz 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 az alfa-cipaglükozidáz + miglusztát költséghatékonyának igazolásához.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető.

Az Opfolda és a Pombiliti 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 a BSC komparátorhoz viszonyítva.

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

- az kérelmezett indikáció alapján definiált hatókörben nem készült egészség-gazdaságtani elemzés,
- a komparátor választás nem felel meg az egészség-gazdaságtani irányelv ajánlásainak,
- az alfa-cipaglükozidáz + miglusztát vs. alfa-avalglükózidáz terápia relatív hatásosságát elemző indirekt elemzés számos imitációval bír,
- a komparátor ára ismeretlen a hazai környezetben.

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