

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Forxiga 10 mg filmtabletta 30x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **emelt indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő **új létesítésre javasolt** indikációs ponton:

Eü 70%: Krónikus vesebetegség kezelésére, felnőttek körében.

A készítmény hatóanyaga, az **A10BK01 ATC-kódú** dapagliflozin, mely **jelenleg támogatott az emelt indikációhoz kötött** támogatási kategóriában, az Eü70 1. indikációs ponton.

„Eü70 1.: Dokumentált 2-es típusú cukorbetegségben, amennyiben életmód-terápia és metformin-kezelés legalább 3 hónapig tartó alkalmazása ellenére a megfelelő szénhidrátanyagcsere-helyzet ($HbA1c < 7\%$) nem volt elérhető, metforminnal kombinálva vagy metformin-intolerancia, -kontraindikáció esetén szulfonilureával kombinálva, kettős/hármas kombinációs kezelés esetén az adott gyógyszer(ek) alkalmazási előírásában meghatározott kombinációs lehetőségek szerint. (A kombinációs készítmények önmagukban is megfelelnek a metforminnal, illetve a szulfonilureával való kombináció feltételének.)”

A **Forxiga 10 mg filmtabletta 30x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallatok a következők:

2-es típusú diabetes mellitus

A Forxiga felnőtteknél a nem kellően kontrollált 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére javallott, a diéta és testmozgás kiegészítéseként,

- monoterápiaként, amikor a metformin intolerancia miatt nem tartják megfelelőnek.*
- a 2-es típusú diabetes kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekhez, kiegészítésként adva.*

Szívélgtelenség

A Forxiga a tünetekkel járó, csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívélgtelenségben szenvedő felnőttek kezelésére javallott.

Krónikus vesebetegség

A Forxiga felnőtteknél a krónikus vesebetegség kezelésére javallott.

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek	Dapagliflozin naponta 1x-szer 10 mg-ot +SoC	placebo + SoC	eGFR $\geq$ 50%-os tartós csökkenéséből, a végstádiumú vesebetegségből, a renális vagy kardiovaszkuláris eredetű halálozásból álló összetett végpont

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatíva elsővonalban a RAS gátlókat jelenti, az ACE-inhibitorokat és az ARB gátlókat, valamint az ezzel a gyógyszercsoporttal kombinációban adott kalciumcsatorna blokkolókat. A béta-blokkolók, a diuretikumok és a mineralokortikoid-receptor antagonisták is a terápiás paletta részét képezik. Amennyiben a beteg 2-es típusú cukorbetegségben szenved, az életmódterápia mellett a gyógyszeres kezelést a metformin, az SGLT-2 inhibitorok, és a GLP-1 receptor agonisták jelentik.

A többi SGLT-2 inhibitor (ertugliflozin, empagliflozin, kanagliflozin) krónikus vesebetegségben még nem rendelkezik engedélyezett terápiás javallattal, azonban mindhárom hatóanyag esetében folyamatban vannak a klinikai vizsgálatok ebben az indikációs körben.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg rendszerszintű finanszírozás keretében; **normatív támogatással** az alábbi terápiák érhetőek el:

- ACE-gátlók
- ARB gátlók
- diuretikumok
- spironolakton (MRA)
- β -blokkolók
- kalciumantagonisták

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező **költséghasznossági** elemzésében a **standard kezelés (SoC)** a választott komparátor, mely a következő terápiákat foglalja magában: ACE-inhibitorok, ARB-blokkolók, diuretikumok és a MRA kezelést.

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

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A Kérelmező a DAPA-CKD klinikai vizsgálatot mutatta be, mellyel a dapagliflozin kezelés hatásosságát hivatott alátámasztani.

A vizsgálat nemzetközi, multicentrikus, placebo kontrollált, duplavak, randomizált elrendezésű volt, melybe krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeket vontak be, akik a SoC mellett dapagliflozin vagy placebo kezelésben részesültek, hogy megelőzzék a CKD progresszióját, vagy a kardiovaszkuláris és renális okok miatti halálozást.

A randomizálás és a vakosítás után a betegeket két csoportba osztották. A dapagliflozin karra 2152 fő került, akiket napi 1x-szer 10 mg dapagliflozin kezelésben részesítettek. A komparátor karra 2152 fő került, akik napi 1x-szer 10 mg placebót kaptak. Mindkét csoport emellett SoC kezelésben részesült.

A medián követési idő 2,4 év volt (IQR 2,0 – 2,7). Az ITT populációban az elsődleges kompozit végpont eseményt (mely magába foglalta a fenntartott becsült GFR legalább 50%-os csökkenését, a végstádiumú veseelégtelenséget, a kardiovaszkuláris vagy renális okok miatt történő halált) **a résztvevők 9,2%-a érte el a dapagliflozin kezelési csoportban, és 14,5%-a a placebo csoportban, mely különbség szignifikáns volt, HR 0,61; 95% CI 0,51-0,72; p<0,001.** A vizsgálat elsődleges kompozit végpontja alapján a becsült minimálisan kezelendő betegszám 19-nek adódott (95% CI 15-27), mely azt jelenti, hogy dapagliflozinnal 19 beteget kell a placebohoz képest ahhoz kezelni, hogy elkerüljünk egy kompozit végpont eseményt.

Az alcsoporthoz tartozó elemzések során a T2DM-ben szenvedő betegek esetében a dapagliflozin szignifikánsan csökkentette az elsődleges kompozit végpont eseményeket a placebohoz képest (**HR 0,64; 95% CI, 0,52-0,79**), mely eredmény hasonlóan bizonyult a T2DM nélküli betegek esetében is (**HR 0,50; 95% CI, 0,35-0,72**).

A biztonságosság tekintetében a nemkívánatos és a súlyos nemkívánatos események incidenciája hasonlóan bizonyult a dapagliflozin és a placebo csoportban. A betegek 5,5%-a hagyta abba a kezelést a nemkívánatos események miatt a dapagliflozin csoportban és a betegek 5,7%-a hagyta abba a kezelést a placebo csoportban. A „bármely súlyos nemkívánatos

esemény” szignifikánsan ritkábban fordult elő a dapagliflozin kezelési karon (dapagliflozin és placebo: 29,5% vs. 33,9%; $p=0,002$).

Összeségében elmondható, hogy a terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti, és a krónikus veseelégtelenség progresszióját lassító hatással rendelkezik.

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező által komparátornak jelölt SoC terápiával szembeni relatív hatásosságra vonatkozó eredmények a 4.1. fejezetben ismertetett placebo-kontrollált vizsgálatból (DAPA-CKD) származnak.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2020-as **irányelve [1A] szintű ajánlással javasolja az SGLT-2 gátlókat T2DM-es és $eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² értékkel rendelkező krónikus veseelégtelenségben** szenvedő betegek esetében.

A legfrissebb hazai irányelv, melyet 2021.10.19-én adtak ki **[A] szintű ajánlással javasolja az SGLT-2 gátlókat a T2DM-el rendelkező krónikus vesebetegség esetén**, a CKD progressziójának és a CVD kockázatának csökkentésére. Illetve az irányelv megjegyzi, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben nem szenvedő krónikus vesebetegek esetében jelenleg a dapagliflozinra van bizonyíték, azonban a dapagliflozin CKD-ban történő alkalmazásakor figyelembe kell venni a finanszírozási körülményeket is.

Az UpToDate szakértői hírportál szerint a T2DM-ben szenvedő és a nem cukorbeteg proteinuriás CKD betegeknek is előnye származhat az SGLT-2 gátló kezelésből. Habár a legtöbb vizsgálat alapján a vese protektív hatásai ennek a gyógyszercsoportnak a proteinuriás T2DM-es betegekben nyert bizonyítást, azonban vannak olyan adatok, melyek támogatják ezen klinikai előnyök kiterjesztését a T2DM nélküli proteinuriás betegekre is.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: A dapagliflozin és a komparátor SoC gyógyszerkészítményeinek költségei

Dapagliflozin:	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Éves terápiás költség
Forxiga 10 mg 28x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
SoC:	Alkalmazási arány			SNTK	Súlyozott éves terápiás költség
ACEI	27%			XXX Ft	XXX Ft
ARB	56%			XXX Ft	
MRA	5%			XXX Ft	
Diuretikumok	71%			XXX Ft	

Forrás: TéF saját szerkesztés

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú, teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a dapagliflozin+SoC terápia a placebo+SoC komparátorral kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés havi ciklusokban, alapesetben 20 éves időtávval számol. A vizsgált populáció átlagos életkora (61,84 év), a 62 éves korcsoportokban a várható átlagos élettartam 18,89 év.

A gazdasági elemzést a DAPA-CKD klinikai vizsgálat alapján készítették el, krónikus veseelégtelenségben szenvedő felnőttek betegek csoportjában.

Jelen kérelem új indikációs pont létrehozására irányul 70%-os támogatási kategóriában.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A betegkohorsz kiinduló demográfiai jellemzői összhangban vannak a DAPA-CKD klinikai vizsgálat beválogatási kritériumaival. Tehát olyan felnőtt (18 év feletti) CKD betegeket vizsgáltak, akiknél a GFR értéke 25 és 75 ml/perc/1,73 m² között, az UACR pedig 200 és 5000 mg/g között volt, valamint stabilan részesültek ACEI/ARB kezelésben. Az adaptált modellt felparaméterezték a DAPA-CKD vizsgálat alcsoportelemzésére vonatkozóan is: T2DM populáció, no-T2DM populáció, inkrementális populáció (azon betegek összessége, akik korábban nem kaptak dapagliflozin kezelést sem HF, sem T2DM miatt). Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági, hasznossági, biztonságossági adatainak, valamint a kezelés specifikus átmeneti valószínűségek bemeneti forrása szintén a DAPA-CKD klinikai vizsgálat. A mellékhatásokkal összefüggő hasznosságsökkenések szekunder adatforrásokból, publikált irodalomból származnak és multiplikatív módon kerülnek összegzésre az egészségi állapotokban, összhangban a NICE irányelvekkel.

Az erőforrás-felhasználási mintázatok meghatározása a hatályos járóbeteg-szakellátási tevékenységeket és homogén betegcsoportokat szabályozó rendeletek, valamint egy NEAK adatbázis elemzés alapján történt. A gyógyszeres kezelés költségei a hazai, finanszírozói adatforrásokból (2021. augusztusi PUPHA) származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített alapeseti egészség-gazdaságtani elemzés a dapagliflozin+SoC terápia által többlet-egészségnyereséget (0,574 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a placebo+SoC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. A dapagliflozin+SoC terápia alapesetben számított ICER értéke alacsonyabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa, így költséghatékony terápiának tekinthető. A base case beállítás esetén (teljes populáció) az inkrementális költség-hatékonysági ráta értéke XXX Ft/QALY. A többlet-egészségnyereség forrása döntően az, hogy a dapagliflozin kezelés során kisebb a HHF, és AKI egészségügyi események incidenciája; a betegek több időt töltenek a kevésbé súlyos betegség stádiumokban, illetve a dialízis és a transzplantáció állapotban, mint a komparátor kar esetében.

A várható többlet-költségek forrása döntően a gyógyszer akvizíciós költségek, illetve a mellékhatás kezelési költségei és a betegség management költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a várható betegszám becslésekor felhasználta a hazai epidemiológiai adatokat a prevalens betegkörből kiindulva, továbbá figyelembe vette a különböző bevonási és kizárási kritériumokat, valamint a komorbiditási arányokat az egyes terápiák százalékos megoszlásának levezetésére. Szenárióelemzés keretében az általa készített NEAK adatbázis elemzés alapján is levezette a kezelésre alkalmas betegek számát. A különböző módszerekkel kapott eredmények nagyságrendileg megfeleltethetők egymásnak. A Kérelmező alapeseti becslése alapján, a potenciálisan kezelésbe vonható betegek száma évente 87 802, 100 284 és 113 125 főnek adódott, melyből a dapagliflozin feltételezett piaci felfutását (8%, 12%,15%) figyelembe véve, a támogató döntést követő 3 évre 7 024, 12 034 és 16 969 fő kezelése várható.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A kasszahatás elemzés során alapesetben a direkt gyógyszerköltségeket vették figyelembe, támogatotti áron. A dapagliflozin kezelés egységköltségei hazai, finanszírozói adatforrásból származnak. A komparátor terápiák éves költségének meghatározása során a súlyozott napi terápiás költségekkel számoltak. Az SoC terápia részét képező gyógyszer-csoportok alkalmazási aránya, valamint azon belül az egyes brandek aránya NEAK adatkérésből származik.

Szenárióelemzés keretében figyelembe vették az eseményekhez kapcsolódó költségeket is (vesével kapcsolatos és kardiovaszkuláris), valamint a mellékhatások kezelési költségeit is.

Az eseményráták forrása a DAPA-CKD vizsgálat volt. Ebben az esetben is csak a direkt költségeket vették figyelembe, a homogén betegcsoportokat szabályozó rendeletek, valamint a NEAK adatbázis elemzésük alapján.

6.3. Költségvetési hatás

A kasszahatás-elemzésben támogatói döntés nélkül, támogatotti áron, 3 évre XXX; XXX; XXX Ft bruttó támogatás-kiáramlás várható. A dapagliflozin befogadásával a nettó támogatás-kiáramlás XXX, XXX; XXX Ft körül várható, a Kérelmező becslése alapján. A kasszahatásra több scenárióelemzés is készült a HF-CKD és az inkrementális dapagliflozin populáció, valamint az egyéb eseményköltségek vizsgálata mentén.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Kérelem legfőbb limitációja, hogy a klinikai vizsgálatba bevont betegpopuláció, és a kérelmezett indikáció által lefedett betegkör csak részben feleltethető meg egymásnak, mivel a klinikai vizsgálat beválogatási kritériumként szerepelt, hogy a betegeknek ≥ 25 ml/min/1,73 m² becsült GFR értékkel kellett, hogy rendelkezzenek, valamint a betegeknek előzetesen 4 héten keresztül ACE-gátlót vagy ARB-blokkolót kellett kapniuk. Javasolt a kérelmezett indikációs pont szövegszerű megfogalmazása során figyelembe venni ezeket a szűkítési feltételeket.

További limitáció, hogy a vizsgálat multicentrikus felépítése lévén a különböző országokban a krónikus veseelégtelenségre adott SoC különbözőképpen kerül definiálásra.

A jelen kérelem a dapagliflozin+SoC kezelésre vonatkozik, tehát tulajdonképpen egy add-on terápiáról van szó, a dapagliflozin nem váltaná le a SoC terápiát.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja, hogy a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés input adatai a DAPA-CKD klinikai vizsgálatból származnak, mely betegpopuláció azonban szűkebb, mint a kérelmezett indikáció.

A modell kimenetele potenciálisan elfogult lehet, mert a természetes mortalitással nem korrigáltak, alapesetben a Forxiga karon az elemzés első 3 évében, míg a komparátor karon az első 9 hónapban a halálozás alacsonyabb, mint az adott életkorban várható mortalitás. A modell által kalkulált halálozás mindkét, de különösen a Forxiga karon túlzóan optimista, ennek következtében a Forxiga által elérhető többlet-egészségnyereség mértéke is felülbecsült. A limitáció számszerűsíthető és jelentős, ugyanakkor a TéF vizsgálata alapján nem befolyásolja az alapesetben kapható költség-hatékonysági konklúziót.

Jelentős limitáció továbbá a hosszútávú hatásossági adatok hiánya a dapagliflozinra vonatkozóan. A hatásossági adatok alapjául szolgáló klinikai vizsgálatba bevont betegek követésének medián időtartama 28,5 hónap volt.

Ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 20 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan.

Számszerűsíthető, de nem jelentős limitáció, hogy a hasznossági adatok forrására vonatkozó *szcenárióelemzésben*, a publikált hasznossági értékek alapján, a CKD 1 és CKD 2 egészségi állapotokhoz 0,85, a CKD 3A és 3B állapotokhoz pedig 0,80 *hasznossági értéket rendeltek*, amely magasabb, mint az általános populáció 0,774 hasznossági értéke a 60-69 évesek korosztályában (Sullivan et al; 2011)

Számszerűsíthető, de nem jelentős limitáció, hogy a Forxiga 10 mg 30x készítmény esetében, dobozforgalomhoz kötött támogatásvolumen szerződés volt érvényben (2020. december 31-ig).

Nem jelentős limitáció, hogy a determinisztikus érzékenységvizsgálatban a Kérelmező nem azonos módon adta meg az egyes érzékenységi inputok értékét. Van, ahol fixen meg van adva, a többi esetben egy adott paraméter alapeseti értékének százalékos arányából számították.

8. Nemzetközi kitekintés

A nemzetközi irodák közül a NICE és az SMC HTA irodánál jelenleg értékelés alatt van a dapagliflozin ugyanebben az indikációban. A NICE 2022. jan. 05.-én fogja publikálni az értékelést.

A többi a TéF által követett technológia-értékelő iroda honlapján nem érhető el értékelés a kérelmezett készítményről.

9. Konklúzió

A kérelmezett indikációs pont által meghatározott és a beadványban bemutatott klinikai vizsgálat betegpopulációja csak részben feleltethető meg egymásnak.

A rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható azon krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében, ahol az SoC kiegészül a dapagliflozin kezeléssel, a dapagliflozin nélküli SoC terápiához képest. A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban a klinikai vizsgálat által meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A Kérelmező elemzése alapján a Forxiga 10 mg filmtabletta 30x készítmény a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költséghatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve, hazai körülmények között, a rendelkezésre álló információk alapján, a placebo+SoC komparátorral szemben költséghatékony a vizsgált betegcsoportban, mely azonban szűkebb, mint a kérelmezett indikáció betegköre. A fent részletezett bizonytalanságok miatt a készítmény hazai körülmények között való alkalmazása során elérhető egészségnyereség elmaradhat a Kérelmező becslésétől. A dapagliflozin befogadása CKD indikációban *jelentős* támogatáskiáramlással járna.