

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Jardiance 10 mg filmtabletta, 28x** készítmény új indikációjának társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **emelt, indikációhoz kötött támogatását (EÜ90%)** kéri a következő, új létesítésre javasolt indikációs ponton:

„Tünetekkel járó, csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőttek kezelésére.”

A készítmény hatóanyaga, az A10BK03 ATC-kódú **empagliflozin**, mely jelenleg támogatott az EÜ70 emelt támogatási kategóriában: EÜ70 1. - 2-es típusú cukorbetegség indikációban.

A Jardiance 10 mg filmtabletta, 28x alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„2-es típusú diabetes mellitus

A Jardiance felnőttek nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabetes mellitusának kezelésére javallott diéta és testmozgás mellé

- *monoterápiaként, ha a metformin-kezelés intolerancia miatt nem alkalmazható*
- *kiegészítésként a diabetes kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek mellé*

A kombinációkra, hatásaikra, a glykaemiás kontrollra, a cardiovascularis eseményekre, valamint a vizsgált populációra vonatkozó vizsgálati adatokat lásd a 4.4, 4.5 és az 5.1 pontban.

Szívelégtelenség

A Jardiance a tünetekkel járó, csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőttek kezelésére javallott.”

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

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
tünetekkel járó, csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőttek	empagliflozin + Standard of Care (SoC)	SoC	a cardiovascularis halálozás vagy szívelégtelenség miatti kórházi felvétel első elbírált eseményéig eltelt idő*

*EMPEROR-Reduced vizsgálat elsődleges összetett végpontja

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Korábban, az SGLT2i (Sodium-Glucose Cotransporter 2 gátló) gyógyszerek (pl. dapagliflozin, empagliflozin) szívelégtelenség indikációban történő megjelenéséig, a csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenség (HFrEF) gyógyszeres kezelése minden beteg esetében magába foglalta az ún. kezdeti kezelést: egy diuretikum + renin-angiotenzin rendszer (RAS) gátló + béta-blokkoló kombinációja. A RAS gátlás szereit az ACE-gátlók (angiotenzin konvertáz enzim-gátlók), ARB-k (angiotenzin receptor blokkolók), ARNI (angiotenzin receptor-neprilizin inhibitor) lehetnek. A hidralazin + nitrát kombináció az angiotenzin gátlás alternatívája lehet, ha a beteg nem tolerálja az ACE-gátló, ARB vagy ARNI kezelést.

Az európai legújabb terápiás ajánlások alapján a csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenség (HFrEF) ún. kezdeti hármas gyógyszeres kezelése kiegészül az SGLT2 gátló szerekkel.

A másodlagos terápia meghatározott beteg csoportok esetében alkalmazandó, szereit lehetnek a mineralokortikoid receptor antagonisták (MRA)-ok, az ivabradin, dapagliflozin (az amerikai ajánlások szerint), hidralazin + nitrát, digoxin.)

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Magyarországon a diuretikumok, ACE-gátlók, ARB-k, béta-blokkolók, az MRA spironolakton, digoxin terápiai normatív támogatással érhetők el.

Az ARNI (szakubitril/valzartán) rehospitalizált betegek számára, az MRA eplerenon, ivabradin emelt támogatással érhetők el jelenleg.

A dapagliflozin támogatási kérelme 2021. júniusban került benyújtásra ezen indikációban, a szakubitril/valzartán indikáció bővítésre vonatkozó támogatási kérelme 2021. szeptemberben került benyújtásra.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a standard kezelés (Standard of Care, SoC) a komparátor terápia, az alábbiak szerint.

A komparátor terápia HFrEF szívelégtelenség esetén első körben adható gyógyszer együttes lehet, mely tartalmaz bétablokkolót, ACE gátlót, MRA-t, valamint az új irányelv szerint ARNI-t is. Az empagliflozin a már finanszírozott, egyéb hatásmechanizmusú készítményekhez képest add-on terápiának minősül.

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 terápia nem kuratív.

Az EMPEROR-Reduced vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, mely az empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelte 3730, krónikus szívelégtelenségben (New York Heart Association [NYHA] II–IV. stádium) szenvedő, csökkent ejekciós frakciójú (LVEF $\leq$ 40%) beteg esetében.

Az empagliflozin a placebónál statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a cardiovascularis (CV) halálozás és a szívelégtelenség miatti kórházi felvétel képezte elsődleges kombinált végpont kockázatát: 19,4% az empagliflozin esetében vs. 24,7% a placebo karon, HR=0,75 (95%CI=0,65-0,86; P<0,001). Az adatok alapján a minimálisan szükséges betegszám (MSZB) 18,63-nak adódik, azaz közel 19 beteg 10 mg empagliflozin kezelésével kerülhető el egy halálozás vagy szívelégtelenség miatti kórházi felvétel ahhoz képest, mintha ugyanezeket a betegeket placebóval kezeltük volna.

A másodlagos végpontok esetében statisztikailag szignifikánsan előnyösebbnek mutatkozott az empagliflozin a placebóhoz viszonyítva:

- szívelégtelenséghez köthető hospitalizációk száma: HR=0,70 (95%CI: 0,58-0,85; P<0,001),
- eGFR csökkenésének mértéke: -0,55 ml/perc/1,73m²/év (empagliflozin) vs. -2,28 ml/perc/1,73m²/év (placebo); 95%CI: 1,10-2,37; P<0,001),
- bármilyen okból történő kórházi ápolás: HR=0,85 (95%CI: 0,75-0,95).

4.2. Relatív hatásosság

Az empagliflozin placebóhoz viszonyított hatásosságát a 4.1. fejezetben bemutatott EMPEROR-Reduced vizsgálat eredményei jellemzik.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ESC (European Society of Cardiology) 2021-ben megjelent irányelve IA ajánlasként javasolja a dapagliflozin vagy empagliflozin alkalmazását HFrEF-ben szenvedő betegek esetében a szívelégtelenség miatt bekövetkező kórházi kezelés és a halálozás kockázatának csökkentésére.

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 SoC + empagliflozin terápia alapesetben SoC terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 hetes ciklusokban 33 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, EMPEROR-Reduced vizsgálat mintáját alapul véve készítették el a betegek HFrEF és komorbid T2D, HFrEF T2D nélkül, életkor <65 év, életkor ≥65 év, eGFR <60 ml/perc/1,73 m², eGFR ≥60 ml/perc/1,73 m², ARNi-használat, nincs ARNi-használat alapján meghatározott alcsoportjára külön-külön.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az empagliflozint, a placebóval összevető EMPEROR-Reduced vizsgálatokból, 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 SoC + empagliflozin terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,21 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a SoC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 33 éves időtávon, így a SoC + empagliflozin terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. A SoC + empagliflozin terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a legkedvezőbb egészségi állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig a kiegészítő empagliflozin kezelés 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 kezelt betegszám a SoC + empagliflozin terápia esetében az 1., 2., és 3. év végére 6 000, 9 300 és 12 000 főre tehető. Az empagliflozin-kezeléssel elkerülhető CV halálozások és a szívelégtelenség miatti kórházi felvételek száma a korábbi MSZB számítás alapján tehát 322, 499, 644 esemény körül lehet ahhoz képest, mintha ugyanezeket a betegeket placebóval kezeltük volna.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Jardiance listaáron számított kiszárazásenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége az első ciklusban XXX Ft. Ezen kívül mindkét vizsgált karon a Kérelmező felszámolja a SoC terápia költségeit, melyet az azt alkotó

készítmények árának klinikai vizsgálatnak megfelelően súlyozott átlaga alapján határozta meg. Ennek összege megközelítőleg XXX Ft/beteghó.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a Jardiance piaci felfutását és a további gyógyszerkészítmények piaci megoszlásának ártrendeződését is figyelembe véve, listaáron számítva a támogató döntést követő 1-3. évre a bruttó költségvetési hatást XXX Ft-ra becsülte, míg a nettó támogatási kiáramlást összesen XXX Ft-ra. A kettő közötti eltérést az magyarázza, hogy a Kérelmező a számítások során végig figyelembe vette a SoC terápia költségeit mindkét karon, amelyet önmagában megközelítőleg XXX forint értékűnek becsült meg. Így a nettó költségvetési hatás megfeleltethető a Jardiance várható összforgalmával.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A kérelmezett indikáció szélesebb körű / eltérő összetételű betegpopulációt jelent, mint a klinikai vizsgálati betegpopuláció, különösen az életkor, NYHA stádium tekintetében.

Az EMPEROR-Reduced vizsgálatban a CV ill. a bármilyen eredetű halálozás csökkenése statisztikailag nem volt szignifikáns, az eredmények rendre a következők voltak: HR=0,92 (95%CI: 0,75-1,12), ill. HR= 0,92 (95%CI: 0,77-1,10).

Az empagliflozint egyéb, szívelégtelenség elleni kezelésekkel adták együtt. Az empagliflozin hatásosságának mértékét befolyásolhatják az együttesen alkalmazott kezelések.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A benyújtott kérelem legjelentősebb, am nem számszerűsíthető limitációja, hogy a költség-hatékonysági elemzés eredményei szűkebb/eltérő összetételű betegcsoportra vonatkoznak, mint a kérelmezett indikáció betegköre.

Számszerűsíthető, azonban a konklúzió szempontjából nem jelentős limitáció, hogy statisztikailag nem szignifikáns eredmények fel vannak használva (a terápiás karok közti különbség halálozás és terápia elhagyás esetében).

Szintén számszerűsíthető, azonban nem jelentős limitáció az is, hogy, a SoC nem a valós piaci eloszlást veszi figyelembe, hanem egyszerűen egyenlő mértékben szétszórja a betegeket.

Ezen kívül a TéF megvizsgálta, hogy rövidebb 15 és 10 éves időtávon, hogyan változik az ICER értéke, mivel a Kérelmező által választott 33 éves időtáv feltehetően túl hosszú, tekintettel arra, hogy az átlagos populációban a 67 éves korban várható élettartam 15,6 év, azonban ez sem okozott az inkrementális költség-hatékonysági rátában jelentős változást.

A Forxiga és az Entresto készítmények támogatási kérelmeinek elbírálása a jelen szakvélemény összeállításának időszakában is folyamatban van (AT011/193/2021, AT011/322/2021, AT011/324-326/2021).

8. Nemzetközi kitekintés

Az SMC javasolja az empagliflozin támogatását. Az IQWiG értékelés nem számszerűsíthető hozzáadott előnyre utaló jeleket állapít meg a tünetekkel járó szívelégtelenség és a társbetegségek standard terápiájához viszonyítva.

A NICE értékelése folyamatban van. Az NCPE teljeskörű klinikai hatásosság és költséghatékonsági értékelést javasol.

A CADTH, HAS, ICER-Review szervezetek nem értékelték az empagliflozint a kérelmezett indikációban.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható az önmagában alkalmazott SoC kezeléshez viszonyítva. A többlet-előny mértékét erősen befolyásolják az alkalmazott SoC terápia elemei, valamint a betegség stádiuma.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A benyújtott elemzés alapján a SoC komparátorral szemben a technológia költséghatékony a vizsgált betegcsoportban, mely azonban nem fed át teljes mértékben a kérelmezett indikáció betegkörével.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az elemzésben vizsgált populáció és a kérelmezett indikáció közötti nem teljes átfedés miatt.

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

A terápiás algoritmushoz kapcsolódó technológia-értékelés felülvizsgálata javasolt további, SGLT2-gátlók vizsgálati eredmények megjelenésekor.