

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Verquvo 2,5 mg filmtabletta 14x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„Eü 90%: A Verquvo olyan tünetekkel járó krónikus szívelégtelenségben szenvedő csökkent ejekciós frakciójú felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban szívelégtelenség miatt hospitalizációra kerültek, vagy akiknek állapota egy közelmúltban történt, iv. terápiát igénylő dekompenzációs esemény után stabilizálódott. További kezelési feltételek:

- szisztolés vérnyomás > 100 Hgmm a kezelés megkezdésekor;
- eGFR > 15 ml/perc a kezelés megkezdésekor;
- NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml a korábbi hospitalizáció során.”

A készítmény hatóanyaga, a **C01DX22 ATC-kódú** vericiguát, mely **jelenleg nem támogatott**.

A **Verquvo 2,5 mg filmtabletta 14x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

A Verquvo a tünetekkel járó krónikus szívelégtelenség kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknek csökkent az ejekciós frakciója, és akiknek állapota egy közelmúltban történt, iv. terápiát igénylő dekompenzációs esemény után stabilizálódott.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
A Verquvo olyan tünetekkel járó krónikus szívelégtelenségben szenvedő csökkent ejekciós frakciójú felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban szívelégtelenség miatt hospitalizációra kerültek, vagy akiknek állapota egy közelmúltban történt, iv. terápiát igénylő dekompenzációs esemény után stabilizálódott. További kezelési feltételek: – szisztolés vérnyomás > 100 Hgmm a kezelés megkezdésekor; – eGFR > 15 ml/perc a kezelés megkezdésekor; – NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml a korábbi hospitalizáció során.	SoC + naponta 1x 2,5 mg vericiguát 2 hétig, majd SoC + naponta 1x 5 mg vericiguát 2 hétig, majd SoC + naponta 1x 10 mg vericiguát fenntartó kezelés	SoC + placebo	Összetett végpont, mely a kardiovaszkuláris halál vagy szívelégtelenség első hospitalizációjáig eltelt időt foglalja magába

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 alternatívák: ACE-inhibitorok (ACE-I) vagy angiotenzin-receptor blokkolók (ARB) vagy angiotenzin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI), mely kiegészül béta-blokkoló (BB) kezeléssel, és mineralokortikoid-receptor antagonist (MRA) terápiával, illetve ezt a terápiás protokoll opcionálisan bővíthető nátrium-glükóz kotranszporter-2 inhibitorral (SGLT-2-I).

A 2021. augusztusában kiadott European Society of Cardiology (ESC) irányelve a csökkent ejekciós frakcióval járó, NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenség kezelésére az alábbi készítményeket javasolja:

- ACE-I [IA ajánlás]
- BB [IA ajánlás]
- MRA [IA ajánlás]
- Dapagliflozin vagy empagliflozin (SGLT-2-i) [IA ajánlás]
- Szakubitritl/valzartán az ACE-I helyettesítésére [IB ajánlás]

A Canadian Cardiovascular Society- Canadian Heart Failure Society (CCS-CHFS) 2021-es csökkent ejekciós frakciójú betegek vonatkozó irányelv frissítése kapcsán megjegyzi, hogy a kardiovaszkuláris halálozás és hospitalizáció csökkentése érdekében az alábbi terápiákat szükséges alkalmazni (Erős ajánlás; Mérsékelt minőségű bizonyíték): ARNI akár iniciális terápiaként, akár ACE-I-ről vagy ARB-ről való váltással; BB; MRA és SGLT2 inhibitor.

Az **Amerikai Kardiológiai Társaság (ACC - American College of Cardiology)** 2022-ben közzétett, a csökkent ejekciós frakciójú kezelés optimalizálására irányuló irányelve alapján az ACE-I/ARB/ARNI, BB, MRA, SGLT-2-i, valamint hidralazin + izoszorbát-dinitrát kezelés ajánlott HFrEF beteg esetén. Az angiotenzin-antagonisták közül az ARNI -kezelés a preferált.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg **normatív támogatással** az alábbi terápiák érhetőek el:

- ACE-gátlók
- ARB-ok
- béta-blokkolók
- spironolakton
- diuretikumok
- digitális származékok

Emelt támogatással elérhető továbbá az eplerenon az EÜ90 31. és 37. indikációs pontokon, a valsartan+sacubitril kombinációs kezelés az EÜ90 38. ponton és az ivabradin terápia az EÜ90 34. indikációs ponton.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező **költséghasznossági** elemzésében a **SoC + placebo** kezelés a komparátor terápia.

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, a betegség tüneteit csökkenti, valamint a beteg állapotában progressziót lassító hatással rendelkezik.

A Kérelmező a VICTORIA pivotális vizsgálatot mutatta be az elemzésében, mely során a vericiguát hatásosságának és biztonságosságának az összehasonlítását végezték el a SoC terápiával szemben, krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek körében.

A vizsgálat fázis III, multicentrikus, duplavak, kétkarú, placebo-kontrollált, randomizált elrendezésű volt, melybe csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeket vontak be.

A randomizálás és a vakosítás után a betegeket két csoportba osztották. A vericiguát karra 2526 fő került, ahol a betegek 2 hétig napi 1x-szer 2,5 mg vericiguátot, majd 2 hétig napi 1x-

szer 5-mg-ot, végül napi 1x-szer 10 mg-ot kaptak a vizsgálat végéig. A SoC komparátor karra 2524 fő került.

A medián követési idő 10,8 hónap volt. Az elsődleges kompozit végpontot, azaz a kardiovaszkuláris halálozás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizációt a vizsgálati alanyok 35,5 %-a érte el a vericiguát karon, és 38,5 %-a a placebo karon, a különbség szignifikáns volt **HR 0,90** (95% CI 0,82-0,98; $p=0,02$).

Másodlagos végpontok tekintetében a betegek 27,4%-át hospitalizálták szívelégtelenség miatt a vericiguát karon, és a betegek 29,6%-át a komparátor karon HR 0,90; 95% CI, 0,81-1,00. A kardiovaszkuláris okokból történő halálozás gyakorisága 16,4% volt a vericiguát kísérleti karon, és 17,5% a placebo karon HR 0,93; 95% CI, 0,81-1,06. A bármely okból történő elhalálozás, vagy az első szívelégtelenség miatti hospitalizációt magába foglaló kompozit végpontot a betegek 37,9%-a érte el a kísérleti csoportban, és 40,9%-a a placebo csoportban HR 0,90; 95% CI, 0,83-0,98; $P=0,02$.

Az elsődleges végpont tekintetében elvégzett alcsoport elemzések során a vericiguát szignifikáns mértékben csökkentette az előfordulást a 75 év alattiak, az NYHA III-IV, a $30 < x \leq 60$ ml/min/1,72m² GFR, a NT-proBNP szint $\leq 5314,0$ pg/ml, és a <40% ejekciós faktorral rendelkezők esetében.

A biztonságosság tekintetében súlyos nemkívánatos esemény történt a vizsgálati alanyok 32,8%-ban a vericiguát csoportban, és a vizsgálati alanyok 34,2%-ban a placebo csoportban. Az előre meghatározott klinikailag fajsúlyos nemkívánatos események a szimptomatikus hipotenzió és a syncope voltak. A vericiguát karon a betegek 9,1%-nál történt szimptomatikus hipotenzió, mely 7,9%-ban fordult elő a placebo karon $p=0,12$. Syncope a betegek 4,0%-nál fordult elő a vericiguát csoportban, és a betegek 3,5%-nál a placebo csoportban $p=0,30$.

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező által komparátornak jelölt SoC + placebo terápiával szembeni relatív hatásosságra vonatkozó eredmények a 4.1. fejezetben ismertetett direkt összehasonlító vizsgálatból (VICTORIA) származnak.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében felhasznált adatokat a 4.1. fejezetben ismertetett direkt összehasonlító vizsgálatból (VICTORIA) származtatta.

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 vericiguát + SoC kezelés az SoC terápiával kerül összevetésre, olyan csökkent ejekciós frakciójú, krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek esetében, akik a tüneteik súlyosbodását tapasztalják. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés havi ciklusokban, alapesetben 40 éves időtávval számol, mely a betegkör átlagéletkorát (67 év) is figyelembe véve az élethosszig tartó időtávot is jelentősen meghaladja.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, VICTORIA vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a vericiguát kezelést az SoC-el összevető VICTORIA vizsgálatból, 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 vericiguát + SoC terápia esetében többlet-egészségnyereséget és magasabb várható költségeket számszerűsít az SoC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 40 éves időtávon. Ennek megfelelően a vericiguát + SoC terápia alapesetben számított ICER értéke alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke.

A vericiguát + SoC terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az „Alive” állapotában eltöltött idő (a HF hospitalizáció és a CV halálozás kockázatának csökkentése révén); a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a gyógyszer akvizíciós költségek.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére epidemiológiai adatokat és a VICTORIA vizsgálat beválogatási kritériumait is alkalmazta. A teljes kezelt betegszám a vericiguát + SoC terápia esetében, figyelembe véve a rendre 5,18%, 9,08%, 9,87%, 10,6%-os várható piaci részesedést, az 1., 2., 3., és 4. év végére 985, 2 614, 4 239 és 5 842 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A számítások során alkalmazott egységköltségek forrása a publikus gyógyszer törzs, illetve a Kérelmező saját becslései. Az adagolásra vonatkozó információk az alkalmazási előírásból származnak. A kasszahatás számszerűsítése során támogatotti áron számoltak, az EÜ ponton való támogatásnak megfelelően. Az SoC terápia esetében a hatástani csoportok, valamint a hatóanyagok szerinti alkalmazási arány a VICTORIA klinikai vizsgálat alapján került becslésre. A vericiguát esetén 70%-os compliance-el számoltak, míg SoC kezelés esetében 100%-ot feltételeztek, de szcenárióelemzés keretében megvizsgálták a 70%-ot is. A ToT a CE modellből származik.

2. táblázat: A vericiguát és az SoC modellben alkalmazott gyógyszerköltségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK
Verquvo 10 mg 28x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Verquvo 5 mg 14x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Verquvo 2,5 mg 14x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Hatástani csoport/hatóanyag	Arány	Bruttó fogyasztói ár	NTK	Költség/céldózis
ACEi/ARB: 73,40%				
Enalapril 20 mg 30x	0,34	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Ramipril 5 mg 30x	0,36	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Perindopril 4 mg 30x	0,18	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Lisinopril 20 mg 30x	0,10	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Captopril 25 mg 100x	0,02	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Béta-blokkoló: 93,10%				
Bisoprolol 5 mg 30x	0,36	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Carvedilol 25 mg 60x	0,37	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Metoprolol 50 mg 100x	0,23	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Nebivolol 5 mg 30x	0,03	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Atenolol 100 mg 30x	0,01	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Diuretikumok: 50%				
Furosemid 40 mg 50x	0,77	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Tolvaptan 30 mg 10x*	0,04	TBTÁM/doboz	-	XXX Ft
Torasemide	0,14	-	-	-
Bumetanide 5 mg 30x	0,02	-	-	-
Hydrochlorothiazid 25 mg 20x	0,03	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
MRA: 70,30%				
Spironolacton 50 mg 50x	0,82	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Eplerenon 50 mg 30x	0,18	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Valsartan/sacubitril (Entresto): 14,50%				
Entresto 24/26 mg 28x	-	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Entresto 49/51 mg 56x	-	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Entresto 97/103 mg 56x	-	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Ivabradin: 50%				
Ivabradin 5 mg 56x	1	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: Téf saját szerkesztés a beadvány alapján

*csak egyedi méltányosság alapján kapható

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a vericiguát terápia összegzett bruttó költségvetési hatása *XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft* a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az SoC komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás *XXX Ft; XXX Ft; XXX Ft és XXX Ft*. A kasszahatásra több érzékenység vizsgálatot is készítettek (részletesen lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található..** fejezetben).

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a VICTORIA klinikai vizsgálatban, a szívelégtelenség okán történő hospitalizáció és a kardiovaszkuláris elhalálozás másodlagos végpontok tekintetében a vericiguát kar és a SoC komparátor kar között nem állapítottak meg szignifikáns különbséget.

A Kérelmező által a SoC terápián belüli hatóanyag-csoportok súlyozásának százalékos meghatározása esetében a 'diuretikumok' és az 'ivabradin' hatóanyag-csoportok adatainak forrása nem tisztázott.

További limitáció a célpopuláció meghatározásában felmerült bizonytalanságok, mivel az alcsoportelemzés során nem voltak konzisztensek az eredmények a NT-pro BNP szint, a betegek életkora, és a becsült GFR érték alapján megállapított alcsoportokban.

Az életminőséggel kapcsolatos mérésekben nem állapítottak meg klinikailag releváns különbséget a KCCQ pontszámok tekintetében a vericiguát és a placebo csoport között.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A hatásossági adatok alapjául szolgáló klinikai vizsgálatba bevont betegek követésének medián időtartama 10,8 hónap volt. Ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 40 év, mely jelentősen meghaladja az élethosszig tartó időtávot is. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan. *Az elemzés legfőbb, számszerűsíthető limitációja a választott időtáv*, tekintve, hogy 5-10 éves időtávon nem költséghatékony a kérelmezett terápia.

Továbbá a szívelégtelenség magas halálozási adatai a költséghatékonyság rövidebb időtávon való vizsgálatát indokolják. Az azonosított limitáció jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező.

A készítmény előnyei a szigorú beválasztási kritériumokkal rendelkező betegpopulációban igazolódtak. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető.

Továbbá a vizsgálat és ebből következően a modell kimenetele potenciálisan elfogult lehet, ha klinikailag jelentős különbség volt a betegség súlyosságában és az életminőségben a kezelési csoportokban.

A SoC kezelési költségének számításakor az alkalmazási arány validitása kérdéses. Az SoC kezelési költségét mindkét karon figyelembe veszi a modell, így a háttérterápiák alkalmazási arányának nagymértékű változtatása sincs érdemi hatással a költséghatékonysági konklúzióra. Az SoC költségét duplájára emelve sem változik meg a költséghatékonysági konklúzió.

Az Entresto készítmények esetében határértékhez kötött támogatásvolumen szerződés volt érvényben (2021. december 31-ig), melynek meghosszabbítása esetén a tényleges nettó ár eltérhet a publikus listaártól, mely a finanszírozó számára ismert. A limitáció jól számszerűsíthető, a költséghatékonysági eredmények *kedvezőbb* alakulnak az Entresto árcsökkenésével.

8. Nemzetközi kitekintés

A **HAS** 2022. 03. 18.-án publikálta az értékelését, melyben megállapították, hogy a vericiguát tényleges előnye az optimalizált standard kezelés mellett mérsékelt az olyan felnőtt betegeknek, akiknek a csökkent ejakciós frakciója a közelmúltban történt iv. kezelést igénylő dekompenzációt követően stabilizálódott, és akik e kezelés ellenére továbbra is tüneteket mutatnak (II-IV. NYHA-osztály). A HAS a vericiguát terápia esetében **V. ASMR** értéket állapított meg.

Az **IQWiG** 2021. 12. 13.-én tette közzé az értékelését, melyben 75 év alattiak tekintetében nem számszerűsíthető hozzáadott előnyre utaló jelet állapítottak meg. A 75 vagy annál idősebb alpopulációban az értékelésük alapján a hozzáadott előny nem bizonyított.

A **NCPE** iroda megkezdte a vericiguát értékelését, melyet a Kérelmező 2022.03.21.-én nyújtott be az irodának.

A **NICE** 2021.09.29.-én nem tudott ajánlást tenni a vericiguát NHS-ben való használatáról a csökkent ejakciós frakciójú krónikus szívelégtelenség kezelésére. Ennek oka, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem nyújtott be bizonyítékokat az értékeléshez, és nem fog bevezetésre kerülni a technológia az Egyesült Királyságban.

Az **SMC** a forgalomba hozatali engedély jogosultjának beadványa hiányában 2021.09.10.-én publikálta az álláspontját, melyben nem javasolják a támogatásba vételt.

Az értékelés időpontjában a TéF nem talált releváns értékeléseket a TéF által követett többi HTA irodánál.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása alapján **a vericiguát** terápia klinikai többletelőnyt nyújt a klinikailag relevánsnak tekinthető kardiovaszkuláris halálozás vagy szívelégtelenség miatti hospitalizációs kompozit **végponton**, melyet magas evidencia szintű, **direkt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztanak alá. Ugyanakkor **a hozzáadott előny mértéke a SoC terápia komparátorral szemben jelenleg nem megállapítható** a TéF által alkalmazott besorolási rendszer alkalmazásával.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a vericiguát + SoC alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az SoC komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján 40 éves időtávon az SoC komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony, ugyanakkor rövidebb, 5-10 éves időtávon a költséghatékonyság nem igazolt. Minden más paramétert változatlanul hagyva, 10 éves időtávon a költséghatékonyság igazolásához a termelői ár XXX%-os csökkentése szükséges. A vericiguát társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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