

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

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

A kérelmező a nevezett termék **emelt 90%-os**, indikációhoz kötött támogatását kéri a következő, **új létesítésre javasolt indikációs ponton**:

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

A készítmény hatóanyaga, az A10BK01 ATC-kódú **dapagliflozin** hatóanyag, mely jelenleg támogatott az EÜ70 emelt támogatási kategóriában: EÜ70 1. - 2-es típusú cukorbetegség indikációban.

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

„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.

A kezelések kombinációira, a szénhidrátanyagcsere-egyensúlyra és a cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatásokra, valamint a vizsgált populációkra vonatkozó vizsgálati eredményeket lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban.

Szívelégtelenség

A Forxiga 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	dapagliflozin + Standard of Care (SoC)	SoC	a cardiovascularis eredetű halálozás, szívelégtelenség miatti hospitalizáció vagy szívelégtelenség miatti sürgős kontrollvizsgálat előfordulási gyakorisága

*DAPA-HF vizsgálat elsődleges összetett végpontja

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenség (HFrEF) gyógyszeres kezelése minden beteg esetében magába foglalja 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.

A másodlagos terápia meghatározott beteg csoportok esetében alkalmazandó, szereit lehetnek a mineralokortikoid receptor antagonisták (MRA)-ok, az ivabradin, dapagliflozin, 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), az MRA eplerenon, ivabradin emelt támogatással érhetők el.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a költséghasznossági elemzés során a dapagliflozin+SoC (standard of care) kezelést hasonlította össze a placebo+SoC kezeléssel.

A SoC kezelés a következőket jelentette: angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor (ACEi), angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB), szakubitril/valzartán (ARNI - Angiotenzin receptor-neprilizin inhibitor), mineralokortikoid-receptor-antagonista (MRA).

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

A TéF kiemeli, hogy a költségvetési hatás számításánál a Kérelmező az ARNI terápia leváltást feltételezi, mely nincs összhangban a költséghasznossági elemzésben vizsgált, hozzáadott kezelési stratégiával.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív.

A DAPA-HF vizsgálat egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, melyet 4744 fő csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő betegek körében végeztek.

A dapagliflozin a placebohoz képest jobb volt a cardiovascularis eredetű halálozásból, szívelégtelenség miatti hospitalizációból vagy szívelégtelenség miatti sürgős kontrollvizsgálatból álló elsődleges összetett végpont megelőzésében (HR: 0,74; CI95%: 0,65 - 0,85, $p < 0,0001$).

A kulcsfontosságú másodlagos végpont a szívelégtelenség miatt történő hospitalizáció vagy a cardiovascularis eredetű halálozás összetett végpont esetében, valamint a további másodlagos végpontok esetében (szívelégtelenség miatt történő hospitalizációk teljes száma és a cardiovascularis eredetű halálozások; a betegek által jelentett tünetekre gyakorolt terápiás hatás KCCQ-TSS szerinti értékelése) statisztikailag szignifikánsan előnyösebbnek mutatkozott a dapagliflozin.

A vesefunkció romlásának összetett végpontja, valamint a bármilyen okból bekövetkezett halálozás másodlagos végpont esetében a dapagliflozin számszerűleg kedvezőbbnek mutatkozott, ugyanakkor az eredmények nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget.

A dapagliflozin kedvező terápiás hatását figyelték meg a szívelégtelenségben szenvedő betegeknel, mind 2-es típusú diabetes mellitusban, mind diabetes nélkül. A dapagliflozin csökkentette a cardiovascularis eredetű halálozás és a szívelégtelenség súlyosbodásának előfordulási gyakorisága elsődleges összetett végpontot, ahol HR=0,75 (CI95%: 0,63 - 0,90) a diabeteses betegeknel, és HR=0,73 (CI95%: 0,60 - 0,88) a nem diabeteses betegeknel.

4.2. Relatív hatásosság

A dapagliflozin placebohoz viszonyított hatásosságát a 4.1. fejezetben bemutatott DAPA-HF vizsgálat eredményei jellemzik.

A dapagliflozin szakubitril/valzartán kezeléshez viszonyított hatásosságát egy matching-adjusted indirect comparison (MAIC) indirekt elemzés jellemzi, mely nem került részletes bemutatásra. Az elérhető információk alapján az elemzés számos limitációval bír.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ESC (European Society of Cardiology) irányelve 2016-ban készült, nem tartalmaz ajánlást a dapagliflozinra vonatkozóan.*

*Az értékelést követően jelent meg az ESC új irányelve, mely IA ajánlásként javasolja a dapagliflozin és empagliflozin alkalmazását II.–IV. NYHA stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésére csökkent ejekciós frakció esetén ($LVEF \leq 40\%$).

A HFA-ESC (Heart Failure Association of the European Society of Cardiology) 2020-ban megjelent állásfoglalása szerint a jelenleg elérhető adatok alapján a dapagliflozin javasolható a HFrEF betegek kezelésére 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) betegségtől függetlenül.

Az állásfoglalás ugyanakkor kiemeli, hogy a további, hatásmechanizmust vizsgáló tanulmányok és a jelenleg is zajló nagy betegszámú klinikai vizsgálatok átfogóbb képet fognak nyújtani az SGLT2-gátlók szívelégtelenség (HF) kezelésében betöltött szerepéről.

A kanadai CCS-CHFS (Canadian Cardiovascular Society- Canadian Heart Failure Society) 2020-ban megjelent irányelve új ajánlasként javasolja az SGLT2 inhibitorok, mint a dapagliflozin alkalmazását enyhe-középsúlyos HFrEF-ben T2DM esetében a tünetek és az életminőség javítására, valamint a hospitalizáció és a cardiovascularis mortalitás kockázatának csökkentésére (erős ajánlás, jó minőségű evidenciák alapján). Az irányelv javasolja az SGLT2 inhibitorok, mint a dapagliflozin alkalmazását enyhe-középsúlyos HFrEF-ben T2DM társbetegség nélkül, a tünetek és az életminőség javítására, valamint a hospitalizáció és a CV mortalitás kockázatának csökkentésére (feltételes ajánlás, jó minőségű evidenciák alapján).

Az ESC/HFA (European Society of Cardiology/Heart Failure Association) 2020-ban megjelent állásfoglalása a dapagliflozin kapcsán kiemeli, hogy a közelmúltban végzett vizsgálat eredményei alapján a kezelés hatására jelentős csökkenés volt megfigyelhető a kardiovaszkuláris mortalitásban a HFrEF betegek körében, T2DM társbetegségtől függetlenül. Számos folyamatban lévő vizsgálat elemzi, hogy a dapagliflozin esetében megfigyelt eredmények kiterjeszthetők-e az SGLT2-gátlók teljes csoportjára ill. a szívelégtelenség egyéb formáinak kezelésére. A dapagliflozinnal kapcsolatos biztató eredmények ellenére az SGLT2-gátlók szívelégtelenség kezelésében betöltött szerepe továbbra is meghatározandó marad a jelenleg is zajló klinikai vizsgálatokban, különös tekintettel a különböző mértékű csökkent ejekciós frakcióra és a T2DM társbetegségre.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

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

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Éves/Havi terápiás költség
[Forxiga 10 mg 28x]	XXX Ft	XXX Ft	XXX	XXX Ft	XXX Ft
Kezelés	Forgalommal súlyozott éves költség			Alkalmazási arány	Arányosított költség
ACEi	XXX Ft			56%	XXX Ft
ARB	XXX Ft			28%	XXX Ft
szakubitril/valzartán	XXX Ft			11%	XXX Ft
MRA	XXX Ft			71%	XXX Ft
SZUM éves költség:				XXX Ft	

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

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 30 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a DAPA-HF klinikai vizsgálat alapján készítették el, tünetekkel járó, csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenségben (HFrEF) szenvedő felnőtt betegek csoportjában, illetve alcsoport elemzéseket is készítettek.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A betegkohorsz kiinduló demográfiai jellemzői összhangban vannak a DAPA-HF klinikai vizsgálat beválogatási kritériumaival. Az adaptált modellt felparaméterezték a DAPA-HF vizsgálat alcsoportelemzésére vonatkozóan is (stratifikáció a T2DM jelenlétére; betegek életkora; vizsgálat kezdetekor megfigyelt korábbi szívelégtelenség miatti hospitalizáció aránya). Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági és biztonságossági adatainak bemeneti forrása szintén a DAPA-HF klinikai vizsgálat. Ezenkívül lehetséges a dapagliflozin terápia költség-hatékonyságának értékelése a szakubitril/valzartán (Entresto) kezeléshez viszonyítva is, mely során a DAPA-HF és PARADIGM-HF klinikai vizsgálatok indirekt összehasonlító hálózati metaanalízisből (NMA) extrapolált eredményeket alkalmazták a modellben. A hasznosságra vonatkozó becsléseknek is a DAPA-HF klinikai vizsgálat a forrása. A mellékhatásokkal összefüggő hasznosságcsökkenések szekunder adatforrásokból, publikált irodalomból származnak. Az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A gyógyszeres kezelés költségei a hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a dapagliflozin+SoC terápia által többlet-egészségnyereséget és magasabb várható költségeket számszerűsít a placebo+SoC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. A dapagliflozin+SoC terápia alapesetben számított ICER értéke minden egyes alcsoportban 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 alkalmazásával a kardiovaszkuláris, valamint bármely okból előforduló halálozás előfordulása csökken. A várható többlet-költségek forrása pedig döntően a gyógyszer akvizíciós költségek.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a várható betegszám becslésekor felhasználta a hazai epidemiológiai adatokat (incidencia alapú levezetés), továbbá figyelembe vette az NYHA osztályozást, a T2DM meglétét és az eGFR szintet, a NEAK MAT betegforgalmi adatait, valamint a DAPA-HF klinikai vizsgálat betegkarakterisztikáját az egyes terápiák százalékos megoszlásának levezetésére. Így az alkalmas betegek száma évenként 67 200 főnek adódott, melyet konzervatív módon változatlanul feltételeznek a befogadó döntést követő három évben. A teljes kezelt betegszámot a dapagliflozin terápia esetében az 1., 2., és 3. év végére a következő táblázat mutatja be:

3. táblázat: A kezelésre alkalmas betegek piaci megoszlása

Betegszám	2022	2023	2024
Dapagliflozin+SoC	6 720	10 080	13 440
Standard of Care	60 480	57 120	53 760

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapján

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A kasszahatás elemzés során a direkt gyógyszerköltségeket vették figyelembe, valamint szenárióelemzés keretében az eseményekhez köthető költségekkel is számoltak. A komparátor terápiák éves költségének meghatározása során a forgalommal súlyozott terápiás költségekkel számoltak. Az eseményekhez kapcsolódó kezelési költségek forrása NEAK adatkérésből származik.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a becsült költségvetési hatást a támogató döntést követő 1-3 évre számszerűsítette. A Kérelmező számítása szerint, kizárólag a direkt gyógyszerköltségek figyelembe vételével készített kasszahatás-elemzésben bemutatott, 3 évre publikus, bruttó fogyasztói áron összesen XXX Ft bruttó támogatás-kiáramlás várható. A dapagliflozin piaci felfutását és a további gyógyszerkészítmények piaci megoszlásának átrendeződését is figyelembe véve, a nettó támogatás-kiáramlás a támogató döntést követő 1-3. évben összesen XXX Ft, így a dapagliflozin támogatásba vétele jelentős, mintegy XXX Ft megtakarítással jár.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Populáció

Korlátozottan állnak rendelkezésre tapasztalatok a dapagliflozinnal a NYHA IV. stádiumú betegek esetében. Nem javasolt 1-es típusú cukorbetegség esetén a szívelégtelenségben szenvedő betegek dapagliflozin terápiával történő kezelése.

Végpontok

A DAPA-HF vizsgálatot nem a dapagliflozin az életminőség tekintetében jobb hatásosságának igazolására tervezték. Az EQ-5D eredmények értelmezhetősége limitált a hiányzó adatok következtében, valamint ez a végpont nem képezte a hierarchikus statisztikai elemzés részét. A KCCQ végpont tekintetében a dapagliflozin statisztikailag előnyösebbnek mutatkozott a placebohoz képest, ugyanakkor ezen eredmény klinikai relevanciáját nehéz megítélni.

Relatív hatásosság

- dapagliflozin vs. placebo

A DAPA-HF-vizsgálatban a dapagliflozint egyéb, szívelégtelenség elleni kezelésekkel adták együtt. A dapagliflozin hatásosságának mértékét befolyásolhatják az együttesen alkalmazott kezelések.

- dapagliflozin vs. szakubitril/valzartán

Nem került részletes bemutatásra az indirekt összehasonlítás. A bemutatott főbb eredmények szerint nincs statisztikailag szignifikáns különbség a két terápia között. Továbbá megjegyzendő, hogy MAIC-ban vizsgált betegkör nem egyezik meg a hazai támogatott indikáció betegkörével.

Nemzetközi technológia-értékelések megjegyzik, hogy hiányoznak a dapagliflozin és egyéb HFrEF kezelésére másodvonalban alkalmazott szerek összehasonlítására vonatkozó adatok. A benyújtott MAIC elemzés a standard terápia kiegészítéseként adott dapagliflozin vs. szakubitril/valzartán hatásosságát veti össze felnőtt HFrEF betegek körében. Ugyanakkor az elemzés számos limitációval bír, mely az eredmények belső validitását kérdésessé teszi. A legfőbb különbségek a vizsgálatok elrendezése és a betegpopulációk jellemzői között voltak. Az elemzés módszertana nem követte a NICE technikai útmutatóját és a validitása bizonytalan. Így az indirekt elemzésből nem vonhatók le következtetések.

Terápiás stratégia

A HFrEF kezelési algoritmusában a dapagliflozin és szakubitritil/valzartán terápiák helye nem egyezik meg teljes mértékben, így a két terápiás lehetőség nem képezi egymás teljeskörű alternatíváját.

Az SGLT2-gátlók terápiás algoritmusban betöltött szerepének pontosabb megismerésében fontos szerepe lesz a jelenleg is zajló vizsgálatok eredményeinek.

A szakubitritil/valzartán terápia magyarországi támogatott indikációja eltérő jellemzőkkel rendelkező betegpopuláció kezelését teszi lehetővé, mint a klinikai vizsgálat betegpopulációja.

Némi ellentmondás mutatkozik a különböző komparátorokkal történő összevetésben a leváltandó kezelések tekintetében (1. SoC komparátor - amelynek a szakubitritil/valzartán kezelés költséghasznossági elemzésben része, valamint 2. a szakubitritil/valzartán önmagában alkalmazott komparátor).

Szakértői vélemények alapján, a terápiás területen további vizsgálatok szükségesek a hatásmechanizmus és hatásos dózis elemzésére, valamint további adatok szükségesek az SGLT2-gátlók relatív hatásosságának tisztázására a betegség különböző súlyossági stádiumaira vonatkozóan.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja a hosszútávú hatásossági adatok hiánya a dapagliflozinra vonatkozóan. A hatásossági adatok alapjául szolgáló klinikai vizsgálatba bevont betegek követésének medián időtartama 18,2 hónap volt, míg az elemzésben választott időtáv 30 év.

Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményeit ezen felül számos, valószínűleg kisebb jelentőségű bizonytalansági tényező terheli, melyek hatása a költséghatékonysági konklúzióra valószínűleg nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

A dapagliflozin támogatását és alkalmazását a következő szervezetek javasolják meghatározott feltételek mellett: NICE, SMC, CADTH.

A HAS „Minor” kategóriába sorolta a hozzáadott előny mértékét, az IQWiG értékelése pedig a „Hint of non-quantifiable added benefit” kategóriába.

Az ICER-Review és NCPE szervezetek esetében nem azonosítható értékelés.

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 Kérelmező elemzése alapján a Forxiga 10 mg filmtabletta 28x 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 nem számszerűsíthető bizonytalanságok miatt, a készítmény hazai körülmények között való alkalmazása során elérhető egészségnyereség elmaradhat a Kérelmező becslésétől. A dapagliflozin befogadása esetén jelentős költségvetési megtakarítással számol a Kérelmező.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt: költségvetési hatás számításánál a leváltandó terápiákkal kapcsolatos bizonytalanságok.

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