

Nyilvános összefoglaló

1 Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Entresto 97mg/103mg, 56x** készítmény **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga a C09DX04 ATC kódú szakubitril/valzartán, mely **jelenleg támogatott**.

Az Entresto 97mg/103mg, 56x készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül**:

- EÜ90 38. emelt indikációs ponton

„Olyan NYHA besorolás szerint II-es, vagy III-as stádiumú, tünetekkel járó, csökkent ejekciós frakciójú (LVEF<35%,) krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik korábban progresszív szívelégtelenség miatt rehospitalizációra kerültek, azaz legalább kétszer kórházi kezelésben részesültek, és akiknek az állapota legalább egy éven keresztül tartó, maximálisan tolerálható ACE-gátló (ACE gátló intolerancia esetén ARB) és béta-blokkoló kezelés, illetve amennyiben nem ellenjavallt, mineralokortikoid receptor antagonistá kezelés ellenére nem javult.

További kezelési feltételek:

- Szisztolés vérnyomás >100 Hgmm
- eGFR>30ml/perc
- se K < 5,2 mmol/L
- Örökletes vagy idiopátiás angio-ödéma nem lehet a kórelőzményben
- Súlyosan károsodott májműködés; biliaris cirrózis és kolesztázis kizáró feltételek
- N-terminális pro-BNP [NT-proBNP] > 600 pg/mL - vagy NT-proBNP >= 400 pg/ml, ha a beteg 12 hónapon belül szívelégtelenség miatt hospitalizálva volt.”

Az Entresto 97mg/103mg, 56x készítmény alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„Az Entresto a tünetekkel járó, csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.”

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Entresto 97mg/103mg, 56x
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Novartis Europharm Ltd.
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/15/1058
Forgalomba hozatal dátuma:	2015. 11. 19.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	2015. 11. 19.
Forgalomba hozatali engedély jogalapja, jellemzői:	New active substance (Article 8(3) of Directive No 2001/83/EC)
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2023-05-10-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2023-06-29-i véleményezési határidővel. A kérelem megfelel a formai és tartalmi követelményeknek.
A kérelem NEAK regisztrációs száma	230505/11
A kérelem OGYÉI iktatószáma	OGYÉI/33412-2/2023

2 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az UpToDate szakértői portál összefoglalója alapján a csökkent ejekciós frakcióval rendelkező, NYHA (New York Heart Association) II. és III. stádiumú szívelégtelen betegek elődleges terápiájára a következő hatóanyagcsoportok közül egy-egy szer kombinációs alkalmazását javasolja szemben egyéb kombinációs kezelésekkel (Grade 2C ajánlás):

- angiotenzin receptor blokkoló-neprilizin inhibitor (ARNI; vagyis szakubitril-valzartán)
- béta-blokkoló
- mineralokortikoid receptor antagonist (MRA)
- SGLT2-gátló (Sodium-glucose co-transporter 2) (a diabetes státusztól függetlenül)

Azon betegek esetében, akik nem alkalmasak az elsődleges gyógyszeres kezelésekre, egyéb terápiás lehetőségek alkalmazhatók: pl. intolerancia és okainak kezelése, gyógyszeres rezsim módosítása (pl. spironolakton helyett eplerenon), hidralazin + izoszorbid dinitrát, kardiális reszinkronizációs kezelés, vaspótlás, szívbillentyűt érintő beavatkozás, ivabradin, vericiguát, digoxin.

2.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Magyarországon a szívelégtelenség kezelésére szolgáló szerek normatív, illetve emelt támogatással¹ érhetőek el:

- normatív támogatás: ACE-gátlók, ARB-ok, béta-blokkolók, spironolakton, diuretikumok, digitális származékok
- emelt támogatás:
 - eplerenon

EÜ90 31: Akut myocardialis infarktust követő teljes medikáció (ACE-gátló, béta-receptor blokkoló, diuretikum, nitrát) ellenére fennálló szimptomás szívelégtelenség (NYHA III-IV., LVEF <40%) kiegészítő terápiájaként.

- ivabradin

EÜ90 34: ECHO ultrahang vizsgálattal bizonyított szisztolés diszfunkcióval társuló, NYHA II-IV stádiumú, krónikus szívelégtelenségben szenvedő olyan betegeknél, akiknek sinus ritmusuk van, és akiknek a szívfrekvenciája ≥ 75 /perc, béta-blokkolót is magába foglaló standard kezelés mellett, vagy olyan esetekben, amikor a béta-blokkolók alkalmazása ellenjavallt vagy a beteg nem tolerálja azt.

○ szakubitril/valzartán

EÜ90 38: „Olyan NYHA besorolás szerint II-es, vagy III-as stádiumú, tünetekkel járó, csökkent ejekciós frakciójú (LVEF<35%,) krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik korábban progresszív szívelégtelenség miatt rehospitalizációra kerültek, azaz legalább kétszer kórházi kezelésben részesültek, és akiknek az állapota legalább egy éven keresztül tartó, maximálisan tolerálható ACE-gátló (ACE gátló intolerancia esetén ARB) és béta-blokkoló kezelés, illetve amennyiben nem ellenjavallt, mineralokortikoid receptor antagonisták kezelés ellenére nem javult.

További kezelési feltételek:

- Szisztolés vérnyomás >100 Hgmm
- eGFR>30ml/perc
- se K < 5,2 mmol/L
- Örökletes vagy idiopátiás angio-ödéma nem lehet a kórelőzményben
- Súlyosan károsodott májműködés; biliaris cirrózis és kolesztázis kizáró feltételek
- N-terminális pro-BNP [NT-proBNP] > 600 pg/mL - vagy NT-proBNP >= 400 pg/ml, ha a beteg 12 hónapon belül szívelégtelenség miatt hospitalizálva volt.”

Az Entresto készítmény esetében nem áll rendelkezésre helyettesítő készítmény az OGYÉI helyettesíthetőségre vonatkozó információi alapján.

3 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján

- hatóanyag: szakubitril/valzartán
- ATC kód: C09DX04
- hatáserősség: 97mg/103mg
- kiszerelés: 56x
- gyógyszerforma: filmtabletta
- terápiás javallat:

Az Entresto a tünetekkel járó, csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd Alkalmazási előírás 5.1 pont).

- beviteli forma: szájon át
- adagolás:

WHO DDD: a WHO adatbázisa nem tartalmaz információt a szakubitril/valzartán napi dózisáról

alkalmazási előírás:

Az Entresto javasolt kezdő dózisa naponta kétszer egy 49 mg/51 mg-os tabletta, kivéve az alkalmazási előírásban meghatározott helyzeteket. Az Entresto dózisát a beteg toleranciájától függően 2 - 4 hét alatt meg kell duplázni, a naponta kétszer 97 mg/103 mg-os elérendő dózisig.

- kezelési idő:

A Kérelmező megjelölése szerint az alkalmazás krónikus.

Az alkalmazási előírás szerint, ha a betegeknél tolerabilitási problémákat észlelnek (a szisztolés vérnyomás ≤ 95 Hgmm, tünetekkel járó hypotonia, hyperkalaemia, veseműködési zavar), az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek módosítása, vagy az Entresto dózisának átmeneti csökkentése vagy a kezelés abbahagyása javasolt.

- ellenjavallat:

A készítmény hatóanyagaival vagy segédanyagával szembeni túlérzékenység. ACE-gátlókkal történő egyidejű alkalmazás. Az Entresto-t tilos alkalmazni az ACE-gátló-kezelés abbahagyását követő 36 órán belül. Továbbá ismert angiooedema az anamnézisben, ami korábbi ACE-gátló vagy ARB-kezeléssel van összefüggésben; örökletes vagy idiopathiás angiooedema; aliszkirén-tartalmú gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($eGFR < 60$ ml/perc/1,73 m²); súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis és cholestasis; a terhesség második és harmadik trimesztere.

- biztonságossági profil:

A szakubitril/valzartán-kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatás a hypotonia (17,6%), a hyperkalaemia (11,6%) és a vesekárosodás (10,1%) volt. A szakubitril/valzartánnal kezelt betegeknél angiooedemáról (0,5%) számoltak be.

- hatásmechanizmus:

A szakubitril/valzartán egy angiotenzin-receptor-gátlóra és egy neprilizin-inhibitorra jellemző hatásmechanizmust mutat, azáltal, hogy a prodrug szakubitril aktív metabolitja, az LBQ657 útján egyidejűleg gátolja a neprilizint (neutrális endopeptidáz; NEP), és a valzartánon keresztül az angiotenzin II 1-es típusú (AT1) receptort blokkolja. A szakubitril/valzartán szívelégtelenségben szenvedő betegeknél mutatókozó egymást kiegészítő kedvező cardiovascularis hatásai a neprilizin által lebontott peptidek, mint például a natriureticus peptidek (NP) mennyiségének LBQ657 általi növekedésével, valamint az angiotenzin II hatásának a valzartán által kifejtett egyidejű gátlásával magyarázható. A natriureticus peptidek a hatásukat a membránhoz kötött guanilat-ciklással összekapcsolt receptorok aktiválásán keresztül fejtik ki, ami a másodlagos hírvivő, ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) koncentrációjának emelkedését eredményezi, ami vasodilatációt, natriuresist és diuresist, emelkedett glomerulus filtrációs rátát és fokozott renalis véráramlást, a renin és aldoszteron felszabadulás gátlását, a szimpatikus aktivitás csökkenését, valamint antihypertrophiás és antifibroticus hatásokat okozhat. A valzartán azáltal gátolja az angiotenzin II káros

cardiovascularis és renalis hatásait, hogy szelektíven blokkolja az AT1-receptort, és ezen kívül gátolja az angiotenzin II-dependens aldosteron felszabadulást is. Ez megelőzi a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer tartós aktivációját, ami vasoconstrictiót, renalis nátrium- és folyadékretenciót, a sejtnövekedés és -proliferáció aktiválódását, valamint következményes maladaptív cardiovascularis remodellinget eredményezhet.

3.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

Az ESC (European Society of Cardiology) 2021-ben megjelent irányelve I osztályú, B evidenciaszintű ajánlasként javasolja a szakubitril/valzartán alkalmazását az ACE-gátló kezelés helyett a hospitalizáció és halálozás kockázatának csökkentésére csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében.

Az AHA/ACC/HFSA (American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Failure Society of America) 2022-ben megjelent irányelve javasolja a NYHA II és III. stádiumú, csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében a szakubitril/valzartán alkalmazását a morbiditás és mortalitás kockázatának csökkentésére (I. osztályú ajánlás, A evidenciaszint).

4 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A benyújtott áremelésre irányuló támogatási kérelem részeként különálló egészség-gazdaságtani elemzés nem készült, a Kérelmező megállapította, hogy az áremelés nincs hatással a készítmény relatív hatásosságára, így költséghatékonysági szempontból az áremelés elutasítása definíciószerűen domináns a kérelem támogatásával szemben.

4.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A kérelem áremelésre irányul, így ezzel összhangban az egészségi állapot változására vonatkozó információt az elemzés nem tartalmaz.

4.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező

- az Entresto 24/26 mg készítmény termelői árának XXX Ft-ról XXX Ft-ra,
- az Entresto 49/51 mg készítmény 28x és 56x kiszerelések termelői árának XXX Ft-ról XXX Ft-ra és XXX Ft-ról XXX Ft-ra, míg
- az Entresto 97/103 mg készítmény termelői árának XXX Ft-ról XXX Ft-ra

történő emelését kérelmezi. A kért XXX%-os áremelést követően a készítmények bruttó fogyasztói árai rendre XXX Ft-ra, XXX Ft-ra, XXX Ft-ra és XXX Ft-ra emelkednek.

A Kérelmező az áremelést a forint-euró árfolyam romlásával indokolta.

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy az Entresto készítmények társadalombiztosítási támogatási kérelmei (AT011/524-527/2019) támogató döntéssel zárultak 2020.01.15-i finanszírozási kezdőnappal. A készítmény támogatásba vétele óta az EUR/HUF árfolyam 13%-os gyengülése volt megfigyelhető².

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi továbbá**, hogy jelen szakvélemény összeállításának időpontjában az Entresto készítmények új indikációra vonatkozó társadalombiztosítási támogatási kérelmei (AT011/322, 324-326/2021) folyamatban vannak.

Az áremelés eredményeképp a bruttó fogyasztói áron számított napi terápiás költség az Entresto 24/26 mg készítmény esetén XXX Ft-ról XXX Ft-ra, az Entresto 49/51 mg készítmény 28x és 56x kiszerezés esetén rendre XXX Ft-ról XXX Ft-ra és XXX Ft-ról XXX Ft-ra, míg az Entresto 97/103 mg készítmény esetén XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne.

A Kérelmező megjegyezte továbbá, hogy a kérelmezett ár nem magasabb a 3 legalacsonyabb nemzetközi ár átlagánál.

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a kérelmezett készítmény nemzetközi árára vonatkozó információk a finanszírozó számára ismertek.

5 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1 Becsült betegszám

A Kérelmező 200-2022. évi publikus NEAK adatok alapján becsülte az Entresto készítmények várható forgalmát, mely a kérelem támogatását követő években 6 954-8 730-9 729-10 248 fő.

1. táblázat: Az Entresto készítmények forgalma, 2019-2022

	2019	2020	2021	2022
Entresto 24 mg/26 mg filmtabletta, 28x	1 190	7 256	13 813	23 316
Entresto 49 mg/51 mg filmtabletta, 28x	368	2 818	3 285	5 969
Entresto 49 mg/51 mg filmtabletta, 56x	1 552	4 593	8 779	13 638
Entresto 97 mg/103 mg filmtabletta, 56x	2 101	7 020	11 606	16 931

Forrás: TÉF saját szerkesztés a NEAK Gyógyszerforgalmi adatai alapján

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy az Entresto készítmények forgalma az utóbbi években növekvő tendenciát mutat. Támogatási kategória tekintetében az emelt jogcímen megjelenő forgalom meghatározó (73-91%).

5.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A készítmények (áremeléssel és áremelés nélküli) terápiás költségeinek jellemzése napi terápiás költségen tehető meg.

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a készítmények emelt támogatási technikája miatt az áremelés hatása – annak elfogadása esetén – a betegek által fizetendő térítési díjakat is befolyásolja. Az áremelést követően a betegek térítési díja az Entresto 24/26 mg esetén XXX Ft-tal, az Entresto 49/51 mg készítmény 28x és 56x kiszerezés esetén XXX Ft-tal

és XXX Ft-tal, míg az Entresto 97/103 mg készítmény esetén XXX Ft-tal emelkedne dobozonként.

5.3 Költségvetési hatás

A Kérelmező a beadványban arról nyilatkozott, hogy a 2021. december 31-ig érvényben lévő támogatásvolumen-szerződésben meghatározott nettó árszintet, ezáltal kasszasemlegességet biztosít a finanszírozó számára.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a 2022. évi dobozforgalom alapján a jelenlegi árhoz képest az áremelés hatására a várható többlet-támogatáskiáramlás XXX Ft évente.

6 A benyújtott elemzés limitációi

6.1 Orvosszakmai limitációk

Megjegyzendő, hogy az Entresto készítmények AT011/322/2021, AT011/324/2021, AT011/325/2021, AT011/326/2021 iktató számú, „*Olyan tünetekkel járó, csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik NYHA besorolás szerint II-es, vagy III-as stádiumban vannak*” indikációra vonatkozó támogatási kérelmének elbírálása folyamatban van.

Hiányjelenség nem azonosítható.

6.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály nem azonosított olyan egészség-gazdaságtani limitációt, ami befolyásolná az elemzés eredményeit, vagy az abból levonható következtetéseket.

7 Nemzetközi kitekintés

A CADTH (2021), NICE (2016) klinikai feltételek teljesülése esetén javasolja a szakubitril/valzartán támogatását. Az NCPE (2016) és SMC (2016) javasolja a szakubitril/valzartán támogatását

Az ICER-Review (2015) költséghatékonysági elemzése alapján eredményei azt mutatják, hogy a szakubitril/valzartán klinikai előnyöket nyújthat standard terápiával szemben, és költséghatékonynak bizonyult.

A HAS (2017) 'minor' besorolású klinikai többletelőnyt állapított meg a szakubitril/valzartán alkalmazása esetén. Az IQWiG (2016) értékelése figyelemre méltó többletelőnyt állapított meg a cukorbetegségben nem szenvedő betegek körében, és alacsony többletelőnyt a cukorbeteg körében a standardterápiához viszonyítva.

8 Konklúzió

A kérelem áremelésre irányul, a kérelmezett technológia nyújtotta klinikai előny az áremelés bekövetkezésétől független, nem változik, így a klinikai többletelőny, többlet-egészségnyereség definíciószerűen nem értelmezhető.

A szakubitril/valzartán alkalmazását javasolják a nemzetközi irányelvek ajánlásai a szívelégtelenség kezelésében meghatározott betegjellemzők esetében.

A szakubitril/valzartán esetében nem áll rendelkezésre azonos hatásmechanizmusú egyéb kezelés, mely kiválthatná a terápiát.

A benyújtott kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező az Entresto készítmények XXX%-os (XXX Ft-os) áremelését főként az árfolyamromlással indokolta. Az áremelés hatása a támogatási technika okán a betegek által fizetendő térítési díjakat is befolyásolná.

A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén az Entresto készítmények költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. A kérelem támogatása egyértelműen támogatás-kiáramlást jelent a finanszírozó számára, ugyanakkor a korábban érvényben lévő támogatásvolumen-szerződés meghosszabbításával a Kérelmező kasszasemlegességet vállal.

Hivatkozások

¹ NEAK. Az emelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegségcsoportok, indikációs területek és a felíráshoz jogosultak köre. Érvényesség kezdete: 2023.05.01.

https://www.neak.gov.hu/pfile/file?path=/letoltheto/ATFO_dok/gyogyszer/ind/EU_emelt_tamogatasi_lista_2023_05_01.pdf1&inline=true [2023-05-26]

² MNB: Árfolyamok. <https://www.mnb.hu/arfolyam-tablazat?deviza=rbCurrencyActual&devizaSelected=EUR&datefrom=2020.01.15.&datetill=2023.05.19.&order=1> [2023.05.19.]