

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Jardiance 10 mg filmtabletta, 30x** készítmény új indikációjának társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

EÜ 70

„A Jardiance a tünetekkel járó krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik megtartott- (HFpEF), valamint enyhén csökkent ejekciós frakciójú (HFmEF) krónikus szívelégtelenségben szenvednek.”

A Kérelmező kiegészítése szerint „a Jardiance 2022-ben frissült törzskönyve értelmében már nem csak a csökkent ejekciós frakciójú (HFrEF) szívelégtelen betegek számára, hanem az összes, tünetekkel járó krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek (HFrEF, HFmEF, és HFpEF) kezelésére javallott készítmény.

2021. októberében HFrEF indikációban már benyújtott, 2022. májusában már EMMI számára felterjesztett társadalombiztosítási támogatási kérelem ennek megfelelően nem fedti le teljesen a készítmény új törzskönyvi indikációját. Jelen beadvány ezért — az említett kérelemben még nem szereplő — megtartott- (HFpEF) és enyhén csökkent (HFmEF) ejekciós frakciójú szívelégtelen felnőtt betegkört célozza meg, akik esetében a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) >40,0%.”

A készítmény hatóanyaga, az A10BK03 ATC-kódú **empagliflozin**, mely jelenleg támogatott az EÜ70 1. indikációs ponton emelt támogatási kategóriában cukorbetegség indikációban.

A Jardiance 10 mg filmtabletta, 30x 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 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 krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőttek, LVEF>40%	empagliflozin + SoC (Standard of Care)	SoC, melynek részét képezik az ACE-inhibitorok/angiotenzin-receptorblokkolók/angiotenzin-receptor-neprilizin inhibitorok, béta-blokkolók, mineralokortikoid-receptor-antagonisták és diuretikumok	Az elsődleges végpont az első megerősített cardiovascularis halálozás vagy szívelégtelenség miatti kórházi felvétel eseményéig eltelt idő volt.

Forrás: TEF saját összeállítás

* az EMPEROR-Preserved vizsgálat elsődleges végpontja

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megtartott ejekciós frakcióval rendelkező szívelégtelenségben a kezelés célja a szívelégtelenség tüneteinek csökkentése, a funkcionális állapot javítása és a kórházi kezelés kockázatának csökkentése. Nem állnak rendelkezésre világos klinikai bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy a gyógyszeres kezelések, a diéta vagy más terápiák csökkentenék a HFpEF betegek mortalitási kockázatát.

A HFpEF-hez gyakran társuló betegségek a magas vérnyomás, a pitvarfibrilláció, a koronária megbetegedések, a hyeprlipidaemia, az elhízás, az anémia, a cukorbetegség, a krónikus veseelégtelenség és az alvás közbeni légzési zavarok. Ezen betegségeket hasonlóan kezelik, mint az általános populációt vagy a szívelégtelenség egyéb formáit. A társbetegségekkel összefüggő ún. SoC (Standard of Care) kezelés részét képezik az ACE-inhibitorok/angiotenzin-receptorblokkolók/angiotenzin-receptor-neprilizin inhibitorok, béta-blokkolók, mineralokortikoid-receptor-antagonisták és diuretikumok.

Az UpToDate szakértői portál szerzői a feltételezett vagy dokumentált volumentúlterhelésben szenvedő HFpEF betegek kezelésére vizelethajtó kezelést javasolnak. A tünetekkel járó és emelkedett BNP értékekkel rendelkező HFpEF kezelésére SGLT2-gátló + MRA gyógyszeres lehetőséget részesítik előnyben a nem kezeléssel szemben (Grade 2B ajánlás).

Az ESC 2021 irányelv ajánlása még nem tartalmazza az empagliflozin alkalmazására vonatkozó ajánlást.

Az AHA/ACC/HFSA 2022-ben megjelent irányelve alapján az empagliflozin alkalmazása javasolt a HFmrEF és HFpEF populációban (2a erősségű, B-R evidencia szint alapján tett ajánlások).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg SoC kezeléssel kívül nem érhető el támogatott terápia.

Az empagliflozin a SoC kezelés mellé kiegészítő terápiaként (add-on) alkalmazandó kezelési lehetőség.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a SoC kezelés a komparátor terápia, mely a következőket foglalja magába:

- ARNi (angiotenzin receptor-neprilizin inhibitor: szakubitril/valzartán)
- Ivabradin
- ACEi (angiotenzin konvertáz enzim-gátlók: kaptopril, enalapril, lizinopril, ramipril, trandolapril)
- BB (béta-blokkoló: bisoprolol, karvedilol, metoprolol, nebivolol)
- ARB (angiotenzin receptor blokkolók: kandesartán, valzartán, losartán)
- MRA (mineralokortikoid receptor antagonisták: eplerenon)

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

A TéF megjegyzi, hogy az empagliflozin kiegészítő (add-on) kezelésként alkalmazandó a standard kezelés mellé a kérelmezett indikációban.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti

Az empagliflozin hatásosságát és biztonságosságát az EMPEROR-Preserved randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték, 5 988 fő krónikus szívelégtelenségben (NYHA II–IV. stádium) szenvedő, megtartott ejekciós frakciójú (LVEF > 40%) beteg körében. A betegek standard kezelésben vagy standard kezelésben és naponta egyszer alkalmazott 10 mg-os empagliflozin kezelésben részesültek.

Az elsődleges végpont az első megerősített cardiovasculáris (CV) halálozás vagy szívelégtelenség miatti kórházi felvétel (HHF) eseményéig eltelt idő volt. A megerősítő vizsgálat tartalmazta az elbíralt HHF (első vagy visszatérő) bekövetkezését és az eGFR(CKD-EPI)cr kiindulási értékhez viszonyított változásának meredekségét.

Az eredmények alapján az empagliflozin statisztikailag szignifikánsan, a placebónál nagyobb mértékben csökkentette az összetett elsődleges végpont által vizsgált kockázatot: 13,8% vs. 17,1% (HR: 0,79; CI95%: 0,69-0,90, $p < 0,0003$).

Az elsődleges végpont egyes komponenseinek eredményei az empagliflozin vs. placebo karokon a következők voltak:

- cardiovascularis halálozás: 7,3% vs. 8,2% (HR=0,91; CI95%: 0,76-1,09), ill.
- a szívelégtelenség miatti első kórházi felvétel kockázata: 8,6% vs. 11,8% (HR: 0,71; CI95%: 0,60-0,83).

A hierarchikus statisztikai elemzésben vizsgált másodlagos végpontok esetében statisztikailag szignifikánsan előnyösebbnek mutatkozott az empagliflozin a placebohoz viszonyítva:

- a szívelégtelenség miatti összes kórházi felvétel kockázata: 407 vs. 541 eset (HR: 0,73; CI95%: 0,61-0,88; $p < 0,001$).
- eGFR (CKD EPI)_{cr} meredekség, csökkenés mértéke: -1,25 vs. -2,62 ml/perc/1,73 m²/év (kezelési különbség: 1,36; CI95%: 1,06-1,66; $p < 0,001$).

Az életminőséget jellemző Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) pontszámok tekintetében az empagliflozin esetében statisztikailag nem szignifikáns, számszerűleg kedvezőbb változás volt megfigyelhető a placebohoz viszonyítva: 4,51 vs. 3,18 összpontszám.

4.2. Relatív hatásosság

Az empagliflozin placebohoz viszonyított hatásosságát a 4.1. fejezetben bemutatott EMPEROR-Preserved vizsgálat eredményei jellemzik.

Az empagliflozin más SGLT2-gátlókhöz viszonyított relatív hatásosságát elemző közlemény nem került azonosításra. A dapagliflozin klinikai vizsgálatát a közelmúltban publikálták. Az SGLT2-gátlók hatásosságát együttesen elemző metaanalízis alapján, a kardiovaszkuláris halálozás és a szívelégtelenség következtében történő hospitalizációt elemző elsődleges végpont eredménye HR=0,80 (95%CI: 0,73–0,87) volt a placebohoz viszonyítva.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés alapját a 4.1. fejezetben bemutatott EMPEROR-Preserved vizsgálat képezte.

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 a SoC terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés egy hónapos ciklusokban 28 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (72 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

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

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a SoC + empagliflozint és az SoC + placebót összevető EMPEROR-Preserved 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 (0,1 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a SoC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 28 éves időtávon. Ennek megfelelően a SoC + empagliflozin terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (XXX Ft/QALY).

Figyelembe véve, hogy Magyarországon a 72 évesek körében várható élettartam 10 év, így a TéF kiszámította, hogy 10 és 5 éves időtávon, hogyan változik a költséghatékonyság. 10 éves időtávon költséghatékony marad a kérelmezett termék, de 5 éves időtávon az ICER túllépi a releváns küszöbértéket (XXX Ft/QALY). A releváns küszöbérték eléréséhez szükséges árcsökkentés mértéke legalább XX%. Ennek mértékét módosíthatja, hogy van jelenleg érvényes támogatás-volumen szerződés.

A SoC + empagliflozin terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a kedvezőbb KCCQ-CSS kvartiliseknek megfelelő állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően az empagliflozin akvizíciós 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., 3., és 4. év végére 2 500, 5 000, 8 000 és 13 333 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Jardiance listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége 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 által várt, listaáron számított, az empagliflozin terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Tekintve, hogy a kérelmezett terápia add-on terápia lenne, a nettó költségvetési hatás ezzel megegyezik.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

- A betegség kezelése

A HFmrEF ill. HFpEF betegpopuláció kezelésére vonatkozóan ezidáig nem álltak rendelkezésre magas szintű evidenciákon alapuló erős ajánlások.

- Betegpopuláció

Infiltratív betegségben vagy Takotsubo cardiomyopathiában szenvedő betegeket nem vizsgáltak, ezért a hatásosságot ezeknél a betegeknél nem igazolták.

- Kimenetek

Bár az EMPEROR-Preserved vizsgálatban az empagliflozin az összetett elsődleges végponton statisztikailag szignifikánsan előnyösebbnek bizonyult a placebohoz viszonyítva, a kardiovaszkuláris halálozás komponens tekintetében az eredmények nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget: 7,3% vs. 8,2% (HR=0,91; CI95%: 0,76-1,09). Megjegyzendő, hogy egyes szakértők véleménye alapján a vizsgálati időszak túl rövid volt ahhoz, hogy egy statisztikailag szignifikáns különbség megfigyelhető legyen.

Az AHA/ACC/HFSA irányelve megjegyzi, hogy bár az elsődleges végpont tekintetében nem volt megfigyelhető szignifikáns interakció a LVEF szerinti alcsoportok között, egy másik, ejekciós frakció szerinti alcsoport elemzés alapján az összetett elsődleges végpont, ill. az első és visszatérő HF miatti hospitalizáció végpontok esetében kisebb mértékű előnyre utaló jelek voltak azonosíthatók a magasabb LVEF értékekkel rendelkező betegek esetében.

Bár az empagliflozin karon kedvezőbb eredmények voltak megfigyelhetők az életminőséget jellemző végpont esetében (KCCQ pontszám változása az 52. hétre) -, a végpont elemzésére nem készült statisztikai hipotézis vizsgálat. Továbbá megjegyzendő, hogy az egyes karokon megfigyelt változás mértéke, ill. a karok közötti különbség kisebb mértékű volt, mint a KCCQ skála esetében általánosan elfogadott klinikailag jelentős minimális változás. Az eredmények

óvatosan értékelendők, mivel ez a végpont nem képezte a hierarchikus statisztikai elemzések részét és a vizsgálat későbbi követési időszakában magas volt a betegek lemorzsolódásának aránya.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy különbséget feltételez a halálozások tekintetében. Ahogyan azt az elemzésben korábban is kiemeltük, azt, hogy a Kérelmező a halálozásban előnyt vár a kérelmezett terápia javára, nem támasztják alá sem a klinikai vizsgálat eredményei, sem pedig a Kérelmező által a modellhez készített parametrikus illesztések. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a halálozások egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a Kérelmező túl hosszú időtávot választott figyelembe véve a Magyarországon 72 éves korban várható élettartamot. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

A költségvetési hatás becslésére vonatkozóan a kezelésben vonható betegek számával kapcsolatosan megjegyzendő, hogy az adatkérések eredményei és az epidemiológiai adatok alapján a teljes, kezelésbe vonható betegszám magasabb is lehet.

8. Nemzetközi kitekintés

A HAS értékelése kismértékű klinikai hozzáadott értéket állapított meg a kérelmezett indikációban az SoC kezeléshez képest. Az IQWiG értékelés az olyan megtartott ejekciós frakcióval rendelkező szívelégtelen betegek esetében, akiknél sem T2DM, sem CKD nem áll fenn, illetve a CKD betegek esetében T2DM betegséggel vagy anélkül, nem meghatározható mértékű többletelőnyt azonosított alacsony megbízhatósággal a kérelmezett indikációban, a SoC kezeléshez viszonyítva.

Az IQWiG értékelés az olyan megtartott ejekciós frakcióval rendelkező szívelégtelen, T2DM betegek esetében, akinél CKD nem áll fenn a többletelőny hiányát állapította meg a kérelmezett indikációban, a SoC kezeléshez viszonyítva.

A CADTH előzetes véleménye alapján javasolja az empagliflozin támogatását a kérelmezett indikációban meghatározott klinikai és pénzügyi feltételek mellett.

A NICE értékelése folyamatban van, a publikálás dátuma még nem került meghatározásra, bizottsági ülés 2023. februárban várható. Az SMC teljeskörű értékelése várható, a publikálás dátuma még nem került meghatározásra.

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

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az empagliflozin terápia nyújtotta a klinikai többletelőny megléte valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható a placebo komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető összetett, kardiovaszkuláris halálozást és szívelégtelenség következtében történő kórházi felvételt együttesen elemző végponton. Ezt magas evidencia szintű, direkt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza: részleges kielégítetlen terápiás szükséglet áll fenn, mivel nincs elérhető, támogatott - a kiegészítő (add-on) kezelésként alkalmazandó empagliflozinnal hasonló támadásponton ható - készítmény.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a SoC + empagliflozin alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a SoC komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján élethosszig tartó (28 éves) és 10 éves időtávon a SoC komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. Rövidebb, 5 éves időtávon alapeseti beállítások mellett a terápia nem tekinthető költséghatékonnak a komparátorhoz képest. A hazai körülmények közötti költséghatékonyág igazolásához, 5 éves időtávon a termelői ár X%-os csökkentése szükséges. Az empagliflozin társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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 eredményeinek megjelenésekor.