

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Lantus Solostar 100 egység/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő új létesítésre javasolt indikációs ponton: **Eü. 100.**

„Inzulinkezelésre szoruló (önmagában vagy orális antidiabetikum mellett) cukorbeteg részére.

>> A gyógyszer alkalmazása egy év után csak akkor folytatható, ha a szakorvosi javaslat kiállítását megelőző egy éven belül három - legalább két hónap különbséggel mért - HbA1c értéke közül kettő 8,0% alatt van. (A gyógyszer alkalmazása a HbA1c értéktől függetlenül akkor is folytatható, ha a betegnek legalább egy - az orvosi dokumentációban feltüntetett - súlyos, az elhárításhoz külső segítséget igénylő hypoglikaemiás eseménye volt.)”

A készítmény hatóanyaga, az **A10AE04** ATC-kódú **insulin glargine**, mely jelenleg támogatott az alábbi támogatási kategóriákban:

- **EÜ50 6/a.:** Dokumentált 2-es típusú cukorbetegség esetén, orális antidiabetikus kezelés kiegészítésére bázisinzulin terápiaként, amennyiben legalább 3 hónapig tartó orális antidiabetikum kezelés mellett a beállított medikáció ellenére a megfelelő anyagcserehelyzet ($HbA1c < 7.0\%$) nem volt elérhető.
- **EÜ50 6/d.:** Dokumentált cukorbetegség esetén azon beteg részére, akinél a kezelés megkezdésének feltételei az EÜ100 2. vagy az EÜ100 3. pont szerint megfelelőek, azonban a beállított terápia ellenére a kezelés folytatásának az EÜ100 2. vagy EÜ100 3. pont szerinti feltételei nem teljesíthetők.
- **EÜ 100 3.:**
 - Legalább 3 hónapig humán intenzifikált inzulinkezelés alatt álló (naponta három vagy több alkalommal inzulinkezelésre szoruló) 1-es vagy 2-es típusú diabetesben szenvedő cukorbeteg részére, amennyiben a beállított terápia ellenére megfelelő szénhidrátanyagcsere-háztartást ($HbA1c < 8,0\%$) nem lehetett elérni, vagy havonta legalább 3 alkalommal – az orvosi dokumentációban feltüntetett – korrekciót igénylő hypoglikaemia jelentkezik.
 - Három hónapnál rövidebb ideig humán intenzifikált inzulinkezelés alatt álló cukorbeteg részére, ha legalább egy – az orvosi dokumentációban feltüntetett – súlyos (az elhárításhoz külső segítséget igénylő) hypoglikaemia jelentkezik.
 - 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteg esetében a gyógyszer alkalmazása egy év után csak akkor folytatható, ha a szakorvosi javaslat kiállítását megelőző egy éven belül három – legalább két hónap különbséggel



mért – HbA1c értéke közül kettő 8,0% alatt van. (A gyógyszer alkalmazása a HbA1c értéktől függetlenül akkor is folytatható, ha a betegnek legalább egy – az orvosi dokumentációban feltüntetett – súlyos, az elhárításhoz külső segítséget igénylő hypoglikemiás eseménye volt.)

- A fenti feltételek alapján végzett kezelést követően, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteg esetében
 - legalább egy évig humán intenzifikált inzulinkezelés alatt álló (naponta három vagy több alkalommal inzulinkezelésre szoruló) cukorbeteg részére, amennyiben a beállított terápia ellenére megfelelő szénhidrátanyagcsere-háztartást ($HbA1c < 8,0\%$) nem lehetett elérni, vagy havonta legalább 3 alkalommal – az orvosi dokumentációban feltüntetett – korrekciót igénylő hypoglikémia jelentkezik.
 - legalább fél évig az Eü50 6/d. pont alapján kezelt cukorbeteg részére, amennyiben a szakorvosi javaslat kiállítását megelőzően legalább két hónap különbséggel mért HbA1c értéke közül kettő 8,0% alatt van.
- A kezelés további fenntartására a fenti szabályok vonatkoznak.

A **Lantus Solostar** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Diabetes mellitus kezelése felnőttek, serdülők és 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció, orvosszakmai bizonyítékok és az egészség-gazdaságtani elemzés PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció PICO-ja	Inzulinkezelésre szoruló (önmagában vagy orális antidiabetikum mellett) cukorbeteg	Kérelmezett készítmény 5%-os árcsökkentése + analógok támogatási restrkcióinak megszüntetése (új EÜ pont szerinti támogatás)	humán inzulinos betegek átállítása analóg készítményekre	Költségvetési hatás
Orvosszakmai bizonyítékok PICO-ja	Inzulinkezelésre szoruló (önmagában vagy orális antidiabetikum mellett) cukorbeteg	Lantus Solostar 100 egység/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban	humán NPH inzulinok	HbA1c csökkenés; hipoglikémia, súlyos hipoglikémia, nocturnális hipoglikémia incidencia
Az egészség-gazdaságtani	Inzulinkezelésre szoruló (önmagában vagy	Insuman készítmények XXX%-os áremelése + minden analóg készítmény	humán inzulinos betegek	Költségvetési hatás

elemzés PICO-ja	orális antidiabetikum mellett) cukorbeteg	XXX%-os árcsökkentése + analógok támogatási restrkcióinak megszüntetése (új EÜ pont szerinti támogatás)	átállítása analóg készítményekre	
----------------------------	--	---	--	--

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Inzulinkezelésre szoruló cukorbetegségben az inzulin pótlása céljából humán inzulin és analóg készítmények állnak rendelkezésre. Humán inzulinok közül rövid hatású reguláris és intermedier hatástartamú neutral protamine hagedorn (NPH) inzulinok, illetve ezek fix kombinációjából álló premix készítmények elérhetők, az analóg inzulin készítmények közül szintén léteznek gyors hatású (lizpro, aszpart, glulizin) illetve hosszú hatástartamú (bázis) analóg készítmények [glargin (U100 vagy U300), detemir, degludek], továbbá premix készítmények. A hazai és nemzetközi irányelvekben előnyben részesítik az analóg készítményeket. A terápiás algoritmus az 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben eltérő.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a bázisként alkalmazható inzulinok közül humán NPH készítmények (Humulin N, Insuman Basal, Insulatard) és hosszú hatástartamú inzulin analógok támogatottak. Az analógok közül glargin-inzulin hatóanyagúak a Lantus (U100), a Toujeo (U300) és az Abasaglar (bioszimiler) készítmények, detemir-inzulin hatóanyagú a Levemir és degludek-inzulin hatóanyagú a Tresiba készítmény. A felsorolt humán inzulinok EÜ 100 1. (illetve a Humulin N és Insulatard normatív 55. szerint is), az analóg készítmények EÜ 100 3. illetve EÜ 55 6/a. és 6/d. pont szerint támogatottak.

3. Komparátorválasztás

A kérelem indikációbővítésre irányul, ugyanakkor az elemzésben definitív komparátor megjelölés nem történt. A kérelem fókuszában a humán NPH- és a hosszú hatástartamú bázis analóg készítményeket összehasonlító direkt és indirekt vizsgálatok álltak, ami alapján orvosszakmai szempontból feltételezhetően a humán inzulinok a komparátor terápiák.

Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült, a Kérelmező költségelemzésében a humán inzulin készítmények XXX%-os áremelését, valamint minden analóg készítmény XXX %-os árcsökkentését feltételezi a támogatási restrkciók megszüntetésével (új EÜ pont szerinti támogatás) párhuzamosan, amivel kapcsolatban két scenáriót vázolt fel: a 2. scenárióban az előbbi feltételek teljesülését feltételezte, míg az 1. scenárióban az áremelés elmaradása és a piaci kivonulás miatt a humán inzulinos betegek átállítását az analóg készítményekre úgy, hogy minden analóg készítmény 20-20%-os részesedést szerez a humán inzulinok piacából.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A glargin inzulin hatásosságának és biztonságosságának igazolása céljából 1-es típusú és 2-es típusú, *felnőtt* cukorbeteg körében összesen 10 klinikai vizsgálatot végeztek, melyek rövid (4 hét, n=5) és hosszabb, 16-52 hetes (n=5) időtartamú, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatok voltak, amelyekben a humán NPH inzulin a komparátor terápia.

1-es típusú cukorbetegségben a HbA1c és az éhomi vércukorszint csökkenése tekintetében a glargin és NPH inzulinok hatásossága megegyezett. Szignifikánsan alacsonyabb volt a súlyos és nokturnális hipoglikémia előfordulása a glargin csoportban a napi egyszeri NPH-hoz képest hasonló éhomi vércukorszint csökkenés mellett. Napi kétszeri NPH esetén szignifikánsan nagyobb mértékű éhomi vércukorszint csökkenés volt megfigyelhető a glargin csoportban, míg a nokturnális hipoglikémiát tapasztalók aránya hasonló volt. A napi kétszeri NPH-ról glarginra átálló betegek körében gyakrabban fordult elő tünetmentes hipoglikémia, a korábban egyszeri NPH-t kapó betegek körében ez nem volt megfigyelhető.

2-es típusú cukorbetegségben a HbA1c szint alapján értékelt glikémiás kontroll a 3006-os vizsgálatban kedvezőbb volt az NPH csoportban, mint a glargin csoportban, ugyanakkor a 3002-es vizsgálatban hasonló hatásosságot mutattak ki. A forgalmazó a két vizsgálat adatait felhasználva metaanalízis készített, mely alapján mind az NPH, mind a glargin hatásosan csökkentette a glikált hemoglobin szintjét. A glargin inzulinnal kezelt résztvevők kevesebb éjszakai hipoglikémiáról számoltak be.

A glargin *biztonságosságát* a 10 hatásossági vizsgálat eredményei alapján értékelték. Összesen 1104 beteg legalább 6 hónapig, 289 beteg legalább egy évig részesült glargin terápiában. Összességében a vizsgálatok azt mutatták, hogy a glargin biztonságossági profilja hasonló az NPH inzulinhoz.

Három *gyermekpopuláción* végzett klinikai vizsgálat eredményei alapján a forgalomba hozatali engedélyt bővítették a 6 éves vagy ennél idősebb gyermekpopulációra. A pivotális vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, 28 hetes vizsgálat, mely a glargin és az NPH inzulin hatásosságát hasonlította össze n=349, *5-16 éves* 1-es típusú diabéteszes gyermekek esetében. Nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a HbA1c szintek kiindulási és végpont közötti változása tekintetében (0,28% vs. 0,27%), ugyanakkor az éhomi vércukorszint szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a glargin csoportban, mint az NPH csoportban (-1,29 vs. -0,68 mmol/l, p = 0,02). A tünetekkel járó hipoglikémiás események százalékos aránya hasonló volt a csoportok között, a glargin csoportban azonban kevesebb beteg számolt be súlyos hipoglikémiáról (23% vs. 29%) és súlyos éjszakai hipoglikémiáról (13% vs. 18%), bár ezek a különbségek nem voltak statisztikailag szignifikánsak. A vizsgálat kiterjesztett szakaszában n=143 gyermeket követtek átlagos 2,6 éves kezelési idővel.

12-18 éves, 1-es típusú cukorbeteg serdülők körében (n=26) egy nyílt elrendezésű, randomizált, keresztezett, aktív kontrollós, 32 hetes vizsgálatot végeztek, amely a glargin + lizpro és NPH + reguláris inzulin terápiák hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze. A primer végpont a legalább egy nokturnális hipoglikémiás epizódot tapasztalók aránya, ami

32%-nak bizonyult a glargin és 52%-nak az NPH csoportokban, az eredmény statisztikailag nem volt szignifikáns ($p=0,17$).

1 - <6 éves, 1-es típusú cukorbeteg gyermekek körében a glargin hatásosságát és biztonságosságát a PRESCHOOL non-inferioritás vizsgálat során elemezték, mely egy 24 hetes, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat, ami $n=125$ gyermek bevonásával készült (átlagéletkor 4,2 év). A betegek 1:1 arányban napi egyszeri glargin + étkezésekkor bólus lizpro vagy napi 1-2x NPH inzulin + étkezésekkor reguláris humán inzulin terápiában részesültek. A primer végpont az eseményráta volt egy kompozit hipoglikémia végponton, mely tartalmazta a tüneteket okozó hipoglikémiát, illetve a vizsgálatok során detektált (folyamatos glükóz monitorozással vagy ujjbegyből történő méréssel) alacsonyabb vércukor szinteket. Az összetett hipoglikémiás epizódok száma/100 betegév 1,93 volt a glargin és 1,69 az NPH esetében. Az elemzés kritériumai alapján a 1,44-es CI 95% felső határa nagyobb volt, mint az előre meghatározott 1,15-ös non-inferioritási határ, így a glargin non-inferioritása nem igazolódott az elsődleges kompozit biztonságossági végponton az NPH inzulinhoz képest. A HbA1c értékek enyhe csökkenése volt megfigyelhető a glargin csoportban a 24. héten a kiindulási értékekhez képest, míg az NPH csoportban enyhe emelkedés volt megfigyelhető. A HbA1c átlagos értéke a vizsgálat végén 8,07% és 8,34% volt a glargin és NPH csoportokban. Bár a glargin non-inferioritása nem igazolódott a kompozit hipoglikémia végponton, az EMA értékelése alapján megállapítható, hogy a Lantus legalább olyan hatásosnak bizonyult, mint az NPH inzulin a vércukorszint szabályozásában a hipoglikémia előfordulási gyakoriságának kismértékű növekedésével, ami összefüggésben lehet a a diabetes mellitus szigorúbb ellenőrzésével a Lantus csoportban. Mivel a randomizáció során 2 évnél fiatalabb gyermek nem került a glargin csoportba, így a forgalomba hozatali engedélyt a 2 - <6 éves korosztályra bővítették.

4.2. Relatív hatásosság

A TéF által célzott irodalomkeresés során azonosított klinikai vizsgálatok és metaanalízisek alapján az alábbi következtetések vonhatók le a glargin inzulin relatív hatásosságára vonatkozóan:

- 1-es típusú cukorbetegségben:
 - Az *analóg* inzulinok esetén kis mértékű, de szignifikáns javulás volt megfigyelhető a glikémiás kontrollban (HbA1c) és csökkent a nokturnális hipoglikémia incidenciája az *NPH* inzulinokhoz képest.
 - A *glargin* non-inferioritása igazolódott a HbA1c szint csökkenésének mértéke tekintetében, továbbá esetében csökkent a hipoglikémia rizikója az *NPH* inzulinokhoz képest.
 - A *glargin* és *detemir* hatásossága nem különbözött a glikémiás kontroll tekintetében, az egyik tanulmányban a *detemir* csökkentette a súlyos hipoglikémia kockázatát a *glargin*hoz képest.
 - Egy 1-es és 2-es típusú cukorbetegket is elemző tanulmányban nem mutatkozott különbség a glikémiás kontrollban a *glargin* és *degludek* terápiák

között, degludek esetén alacsonyabb volt a hipoglikémia és nokturnális hipoglikémia kockázata.

- A 300 U/l hatásereőségű glargin (Toujeo) non-inferioritása igazolódott a HbA1c tekintetében és csökkentette a súlyos hipoglikémia rizikóját a 100 U/l-es glarginhoz (Lantus) képest.
- 2-es típusú cukorbetegségben:
 - Az *analóg és NPH* inzulinok hatásereőség között nem volt különbség a glikémiás kontroll tekintetében, ugyanakkor analógokkal alacsonyabb volt az igazolt hipoglikémia, nokturnális hipoglikémia, súlyos hipoglikémia és tüneteket okozó hipoglikémia incidenciája.
 - A *glargin* non-inferioritása igazolódott a HbA1c és éhomi vércukor (FBG, Fasting blood glucose) szint csökkenésének mértéke tekintetében, továbbá esetében csökkent a hipoglikémia, nokturnális hipoglikémia, tüneteket okozó hipoglikémia és súlyos hipoglikémia rizikója az *NPH* inzulinokhoz képest. Glargin esetében könnyebben elérhető volt a HbA1c célérték hipoglikémia jelentkezése nélkül. Az *NPH* inzulinok esetében az egyik tanulmányban enyhén kisebb mértékű súlynövekedés volt megfigyelhető.
 - A *glargin és detemir* terápiák hatásereőség között nem volt különbség a HbA1c, FBG, nokturnális hipoglikémia és súlyos hipoglikémia incidenciája tekintetében. Detemir esetén a betegek testsúly-növekedése kisebb mértékű volt, és az orális antidiabetikummal is kezelt betegeknél alacsonyabb volt a hipoglikémia incidenciája, mint glarginnal. Glargin terápia esetén alacsonyabb átlagos napi inzulin dózis és kevesebb helyi reakció volt megfigyelhető.
 - A *glargin és degludek* terápiák hatásereőség között nem volt különbség a HbA1c tekintetében, ugyanakkor degludek terápia esetén alacsonyabb volt a tünetes hipoglikémia epizód ráta és a nokturnális hipoglikémia incidenciája, továbbá életminőségi kérdőívek segítségével a degludek alkalmazásával jobb mentális és a fizikai egészségi állapotot detektáltak.
 - A 300 U/l hatásereőségű glargin non-inferioritása igazolódott a HbA1c és hipoglikémia incidencia tekintetében a 100 U/l-es glarginhoz képest, egy másik tanulmányban 300 U/l-es készítménnyel csökkent a hipoglikémia kockázata. A titrálási periódusban 300 U/l-es készítménnyel kevesebb hipoglikémia fordult elő. Egy további tanulmány eredményei alapján a HbA1c szintje jobban fenntartható volt 300 U/l-es készítménnyel, továbbá 6%-kal csökkentette a súlyos hipoglikémia, 15%-kal a súlyos éjszakai hipoglikémia és 18%-kal az éjszakai hipoglikémia kockázatát a 100 U/l-es készítményhez képest.
- Gyermekpopulációban (1-es típusú cukorbetegség):
 - A *glargin és NPH* inzulin terápiák között nem mutatkozott különbség a HbA1c és súlyos hipoglikémia incidenciája tekintetében, ugyanakkor glarginnal csökkent a vércukorszint variabilitása.

- A *glargin és detemir* terápiákat összehasonlító farmakokinetikai vizsgálat során detemirrel kevesebb egyének közötti variabilitás (AUC) volt megfigyelhető.
- A 300 U/l hatásereőségű glargin non-inferioritása igazolódott a HbA1c, FBG, hipoglikémia és súlyos hipoglikémia incidencia tekintetében a 100 U/l-es glarginhoz képest.
- Terhességi cukorbetegségben nem mutatkozott különbség a *glargin és NPH* inzulin terápiák között a foetalis kimenetel, születési súly, anyai súlyos hipoglikémia incidenciája tekintetében.

A hatásosságban a glargin és a humán inzulinok között nem volt szignifikáns különbség a legtöbb betegpopulációban (DM1, DM2, gyermekek, serdülők), így az abszolút kockázat csökkenést jellemző mininálisan kezelni szükséges betegszám kiszámítása nem releváns.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült, a bemutatott klinikai adatok nem kerültek felhasználásra a modellben.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: A insuline gargline (Lantus Solostar) gyógyszerkészítmény költsége

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	NTK	Éves terápiás költség
Lantus SoloStar 100 egység/ml oldatos injekció (kérelem alapján)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Lantus SoloStar 100 egység/ml oldatos injekció (5%-os árcsökkentéssel)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költségelemzés készült, melyben a Lantus Solostar terápiának az EÜ100 3. pont helyett új EÜ ponton történő rendelkezéséről kérelmezi a humán és analóg bázis inzulinterápiák piacán. Az elemzés célja a jelenlegi támogatási restriktók megszüntetése, az indikációs kör bővítése, valamint a biztonságos inzulinellátás garantálása. Az elemzés további célja az NPH inzulinokról az analógokra való fokozatos, teljes átállás, ami a felvázolt piaci szcenárió alapján 10 éves időtávon következik be.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A költségelemzés alapja egy számítás, ami két fő feltételezéssel él, hogy a minden analóg készítmény (beleértve a Lantus Solostar készítményt) XXX%-os nettó árcsökkentést kérelmez, illetve ezzel egyidejűleg a humán inzulin (NPH) készítmények XXX%-os áremelést kapnak. Ezzel szemben a kérelemben a megjelölt termelői ár a korábbiakban megjelölt termelői árral megegyező (XXX Ft). A beadványban a készítményre vonatkozó hatásossági, biztonságossági és hasznossági adatokat nem mutatotta be a Kérelmező, a bázis inzulinok

terápiáit nem hasonlította össze egymással. Az elemzés részeként a Toujeo és a Lantus Solostar készítmény költségeinek összehasonlításából származó különbségeit ismertette.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített elemzés finanszírozói nézőpontú, nem minősül költséghatékonysági elemzésnek, a kérelem részeként egészség-gazdaságtani modellt nem nyújtottak be. Az inputadatok között kizárólag az inzulinkészítmények költségeit számszerűsítik, valamint a terápiás költségek változásából származó költségvetési hatás nagyságát becsülték meg. A beadványban emellett a Toujeo terápiának a Lantus Solostar terápiával egy 2015-ből származó egészség-gazdaságtani eredményeit mutatta be.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére a NEAK forgalmi adatait használta fel, mely alapján a teljes kezelt betegszám a Lantus terápia esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 11 220 - 12 403 - 13 586 és 14 769 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A kérelem alapján a Lantus Solostar készítmény listaáron számított kiszerelésenkénti termelői ára a korábbival megegyező, XXX Ft, bruttó fogyasztói ára XXX Ft.

A Kérelmező a benyújtott költségvetési hatás elemzésben a termelői ár XXX%-os csökkentésével (XXX Ft) kalkulál, ekkor a támogatott ár XXX Ft, a bruttó fogyasztói ár pedig XXX Ft lenne.

6.3. Költségvetési hatás

A költségvetési hatás kalkulációit a Technológia-értékelő Főosztály a 2021-es dobozforgalmi adatok alapján 81 943-vel végezte, ennek mértéke azonban az árcsökkentés és az EÜpont módosítás elfogadása miatt a következő években változhat.

A kérelemben megjelölt (a jelenlegivel azonos) termelői árat kiindulási alapnak tekintve támogatotti áron - a 2021. évi dobozforgalmakkal - kalkulálva tisztán a költségvetési hatás nagysága a jelenlegivel megegyezne, ugyanakkor az indikációbővítés miatt a többletkiáramlás nem zárható ki. A jelenleg publikusan elérhető árakkal kalkulálva a kérelem költségvetési hatása 4 évre vonatkoztatva XXX Ft-ot jelent, változatlan árak mellett a nettó költségvetési hatás mértéke a jelenlegivel megegyezne.

A Kérelmező által előrejelzett forgalomra vonatkozóan tisztán a Lantus Solostar XXX%-os árcsökkentéséből származó 4 éves időtávon kalkulált, bruttó költségvetési hatás nagysága XXX Ft lenne. A Lantus Solostar és a további bázis inzulinok piacán elérhető gyógyszerkészítmények megoszlását is figyelembe véve a nettó támogatáskiáramlás évente XXX Ft-tal alacsonyabb lenne, mint a jelenlegi támogatási feltételekkel. 1-4 évre számszerűsítve a nettó költségvetési hatás mértéke XXX Ft, vagyis pusztán a Lantus Solostar árcsökkentése jelentős megtakarítással járna.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A támogatott indikációs kör bővítése és a restriktciók eltörlése feltételezi, hogy a bővítéssel a kezelésbe vont populáció (túlnyomórészt azon betegek, akiknél nem volt hipoglikémiás epizód a humán inzulinok mellett vagy nem volt sikertelen humán inzulin kezelés) betegeinek többségétől származik az analóg inzulin kezelésből a humán inzulin kezeléshez képest. Azonban a klinikai többség és a következményes költséghatékonyság a humán inzulinokhoz viszonyítva a beadványban nem került jellemzésre illetve számszerűsítésre, a Kérelmező csak az árak változásából eredő potenciális költségvetési hatást becsülte.

A Lantus készítmény indikációjának bővítése esetén a többi hosszú hatástartamú analóg készítmény (glargin, detemir, degludek) indikációbővítési kérelme is várható lehet, melyet a kérelmező is felvázolt a 2. számú szcenárió elemzésében.

Az analóg inzulinok restriktciók nélküli alkalmazása a nemzetközi irányelveknek megfelelő terápiás gyakorlat, azonban a hazai terápiás algoritmus átstrukturálása nehezíti az egyes készítmények betegszámainak becslését. A Lantus Solostar első vonalas alkalmazhatósága feltételezhetően visszaszoríthatja például az egyéb analógok másodvonalbeli alkalmazását.

A 2 - <6 éves gyermekpopulációban a glargin non-inferioritása nem igazolódott a kompozit hipoglikémia végponton. Az EMA értékelése alapján és az EMA diabétesz irányelve szerint ugyanakkor a HbA1c-t kell elsődleges végpontnak tekinteni gyermekeknél is, és ez volt az alapja a többi inzulinanalóg gyermekgyógyászati engedélyezésének is. Lantus legalább olyan hatásosnak bizonyult, mint az NPH inzulin a vércukorszint szabályozásában. Továbbá primer végponton észlelhető különbséget a hipoglikémiák előfordulásában az FBG komponens okozta, amely egyértelműen az étkezési idők köré csoportosult, ami arra utal, hogy ezt a különbséget inkább a bólus inzulin injekciók okozták.

A gyermekpopulációban 2-es típusú diabéteszben a TéF célzott irodalomkereséssel nem azonosított klinikai vizsgálatot vagy indirekt összevető elemzést a glargin hatásosságára vagy relatív hatásosságára vonatkozóan.

A Lantus jelenlegi támogatási pontja (EÜ 100 3.) nem tartalmaz terhességi cukorbetegsége vonatkozó BNO kódot (O24 - Cukorbetegség terhességben), ugyanakkor a kérelmezett új indikációs pont nem fogalmazott meg erre vonatkozó restriktiót, a kérelemben a terhességi cukorbetegsége vonatkozó klinikai evidenciák és irányelvi javaslatok nem kerültek bemutatásra, továbbá nem tisztázott, hogy a kérelem kiterjed-e ezen betegek körére is. A készítmény alkalmazási előírása alapján a Lantus alkalmazása megfontolható a terhesség alatt, amennyiben klinikailag indokolt.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A benyújtott kérelem egyik legjelentősebb limitációja, hogy a Lantus Solostar készítmény kérelme kizárólag indikációs pont bővítésére vonatkozik, a kérelem részeként XXX%-os

árcsökkentést nem biztosítottak, a benyújtott elemzést azonban az XXX%-os árcsökkentést követő termelői árból kalkulálták.

Az Insuman Basal ára változatlan, míg az Insuman Solostar termelői ára XXX%-kal XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedett, az elemzésben nem ezzel kalkulált a Kérelmező.

A Toujeo készítmények árcsökkentésével is kalkulál az elemzés, ugyanakkor a kérelem csak a Lantus Solostarra vonatkozik.

A beadványban a Lantus Solostar mellett a többi gyártó által forgalmazott analóg készítmények árcsökkentését, valamint a humán inzulinok áremelését is feltételezik, ugyanakkor ármódosításra irányuló kérelem más forgalmazótól nem érkezett be.

8. Nemzetközi kitekintés

A **HAS** 1-es és 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek esetén javasolta a Lantus készítmény támogatásba vételét 2003-ban. A készítmény tényleges hasznát jelentősnek, a hozzáadott értékét mérsékeltnak (III, moderé) értékelte. Ugyanebben az évben bővült az indikáció a ≥ 6 éves gyermekpopulációra, hozzáadott értéket az NPH inzulinokhoz képest nem állapítottak meg. 2014-ben további bővítést javasoltak a 2-5 éves, 1-es típusú diabéteszes gyermekpopulációra, hozzáadott értéket nem állapítottak meg. A 2014-es megújító eljárás során azonban felhívta a figyelmet a 2-5 éves populációban a hatásossági adatok alacsony evidenciaszintjére.

Az **SMC** a Lantus készítmény támogatását 2 éves kortól, a Lantus Solostar támogatását 6 éves kortól javasolta. A Solostar készítmény olyan betegeknél alkalmazható, akik esetében az inzulinanalóg kezelés megfelelő, és az előretöltött injekciós toll használata előnyt jelent a tollal és patronnal szemben. Az iroda hangsúlyozta továbbá, hogy a glargin inzulin alkalmazását azokra az 1-es típusú cukorbetegekre kell célozni, akiknél fennáll az éjszakai hipoglikémia kockázata vagy elfogadhatatlan gyakorisága és/vagy súlyossága. A 2-es típusú cukorbetegyek esetén a terápiát azokra kell korlátozni, akik visszatérő hipoglikémiás epizódokban szenvednek, vagy akiknek segítségre van szükségük az inzulin injekció beadásához.

A **CADTH** 2005-ben értékelte (és 2006-ban újraértékelte) a Lantus készítményt a 17 éven felüli 1-es és 2-es típusú cukorbeteg-populációban. Az iroda nem javasolta a készítmény támogatásba vételét tekintettel arra, hogy a klinikai vizsgálatok nem igazoltak statisztikailag vagy klinikailag szignifikáns különbséget a glargin inzulin és az NPH (vagy ultralente) inzulin között a glikémiás kontroll (átlagos HbA1c vagy az éhgyomi vércukorszint), illetve a súlyos hipoglikémia incidenciája tekintetében sem 1-es, sem 2-es típusú cukorbetegyeknél.

A **NICE**, **NCPE**, **IQWiG**, **ICER** irodák honlapján az adott készítménnyel kapcsolatban értékelés nem volt azonosítható.

9. Konklúzió

A glargin inzulin a rendelkezésre álló klinikai evidenciák alapján hatásosan és biztonságosan alkalmazható inzulinkezelésre szoruló (önmagában vagy orális antidiabetikum mellett) cukorbeteg terápiajában.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **a glargin inzulin** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megléte valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható** a humán NPH inzulin terápia **komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető hipoglikémia incidenciája biztonságossági **végponton**. A hatásosságot jellemző HgbA1c végponton klinikai többletelőny nem igazolható. Ezt magasevidencia szintű orvossalbizonyítékok támasztják alá.

Bár a kérelmezett terápiás területen unmet need nem áll fent, a klinikai evidenciákat, illetve hazai- és nemzetközi irányelveket figyelembe véve az analóg készítmények indikációjának bővítése betegbiztonsági okokból indokolható lehet (nem szükséges a betegnek megelőző hipoglikémiás epizódot vagy sikertelen kezelést átélnie), azonban a Lantus készítmény prioritizálása a többi analóg készítménnyel szemben orvossalbizonyítékok szempontból nem indokolható.

Többség-egészségnyereség a komparátornak választott NPH és analóg inzulinokkal szemben az elemzés keretein belül nem számszerűsíthető.

A Kérelmező által benyújtott TB támlap alapján a Lantus Solostar készítmény termelői ára a jelenlegi termelői árral azonos, amennyiben a kérelmezett ezen az árszinten marad, abban az esetben az indikáció bővítésének költségvetési hatása megegyezik a jelenlegivel. Ugyanakkor, a benyújtott elemzésben a Lantus Solostar készítményre árcsökkentést javasolnak, vagyis a terápia a 2021. évi dobozforgalmakkal számolva alacsonyabb költségek mellett lenne forgalmazható. Mivel azonban a benyújtott EÜpont módosítás, valamint áremelési és árcsökkentési kérelmek közvetve a teljes inzulinpiacot érintik, ezért a finanszírozó részéről a többlet támogatásiáramlás nem zárható ki.

Az azonosított bizonytalansági tényezők közül az egyik legjelentősebb limitáció, hogy az árcsökkentésre, az EÜpont módosításra, indikációbővítésre és az áremelésre irányuló kérelmek együttesen zajlanak, így a forgalmi adatok változása, valamint a költségvetési hatás nagysága nehezen becsülhető. A Kérelmező által előrevetített piaci változás a jelenleg elfogadott ármódosítások tükrében nem reprezentálja kellőképpen a bázis inzulinok csoportjában történő változásokat. A forgalmi adatok alakulásának prognózisát tovább nehezíti, hogy az EÜpont módosítás, valamint az áremelések több más forgalmazó termékeit is érinthetik, ezen szereplők kérelmezői aktivitása nem jelezhető előre.