

## Nyilvános összefoglaló

### 1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Apidra 100 egység/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (Solostar) 5x3ml** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő meglévő **EÜ 100 2.** indikációs pont **módosításával**, az alábbi **új létesítésre javasolt indikációs ponton**:

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

*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 hypoglikémiás eseménye volt.)”*

A készítmény hatóanyaga, az **A10AB06** ATC-kódú **insulin glulisine**, mely jelenleg támogatott az alábbi támogatási kategóriákban:

- **EÜ 50 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 2.:**
  - 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 megfelelő életmód-terápia mellett az étkezés után 60–90 perccel mért posztprandriális vércukorszint érték havonta négy alkalommal meghaladja a 10,0 mmol/l értéket, vagy havonta legalább 3 alkalommal – az orvosi dokumentációban feltüntetett – korrekciót igénylő hypoglikémiá jelentkeznek.
  - Három hónapnál rövidebb ideig humán intenzifikált inzulinkezelés alatt álló cukorbeteg részére, ha legalább egy – az orvosi dokumentációban feltüntetett – súlyos (az elhárításhoz külső segítséget igénylő) hypoglikémiá jelentkeznek.
  - 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 hypoglikaemiás 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 megfelelő életmód-terápia mellett az étkezés után 60–90 perccel mért posztprandriális vércukorszint érték havonta négy alkalommal meghaladja a 10,0 mmol/l értéket, vagy havonta legalább 3 alkalommal – az orvosi dokumentációban feltüntetett – korrekciót igénylő hypoglikaemia 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.

Az Apidra 100 egység/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (Solostar) 5x3ml alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

*„Inzulinkezelést igénylő diabetes mellitusban szenvedő felnőttek, serdülők és 6 éves vagy annál idősebb gyermekek kezelése.”*

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

### 1. táblázat: A benyújtott elemzés PICO struktúrája

| Populáció  | Beavatkozás   | Komparátor   | Végpont  |
|--|---|--|--|
| Inzulinkezelést igénylő diabetes mellitusban szenvedő felnőttek, serdülők és 6 éves vagy annál idősebb gyermekek | Apidra 100 egység/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (Solostar) | Insuman Rapid Solostar 100 NE/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban | glikémiás kontroll, posztprandriális vércukor, hipoglikémia incidencia |

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján.

**A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet,** hogy a benyújtott támogatási kérelemhez készült elemzések alapján nem határozható egy olyan hatókör (PICO), amelyben a készítménnyel kapcsolatban rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok, a hazai finanszírozási környezet (a kérelmezett EÜ pont bővítésével érintett betegpopulációk) és az egészség-gazdaságtani elemzés konzisztenciája fennáll.

---

## 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, 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 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 támogatottan a bólusként alkalmazható inzulinok közül humán reguláris készítmények (Actrapid Penfill, Humulin R, Insuman Rapid, Insuman Rapid Solostar) és analóg inzulinok állnak rendelkezésre, melyek közül glulizin hatóanyagú az Apidra és Apidra Solostar, lizpro hatóanyagú a Humalog és Liprolog, aszpart hatóanyagú a Fiasp és Novorapid készítmények. Előre töltött injekciós tollban humán inzulin (Insuman Rapid Solostar), glulizin (Apidra Solostar), lizpro (Liprolog) és aszpart (Fiasp Flextouch, Novorapid Flexpen) készítmények elérhetők. A felsorolt humán inzulinok EÜ100 1. pont szerint, az analógok EÜ100 2. és EÜ50 6/d. pont szerint támogatottak, továbbá az Actrapid, Fiasp, Humulin R, Novorapid készítmények Normatív 55%-os támogatásban is részesülnek, és az összes felsorolt készítmény közgyógyellátás keretében is elérhető.

## 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező hiánypótlás keretében az Insuman Rapid Solostar humán inzulin készítményt jelölte meg komparátornak.

Az Insuman Rapid Solostar kiemelését a többi humán inzulin közül a Kérelmező nem indokolta, a kiemelés legfeljebb a beadóeszközök hasonlóságával indokolható, ugyanakkor az Apidra Solostar első vonalas alkalmazhatósága valószínűleg érintené a patronos készítményeket is.

## 4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

### 4.1. Hatásosság

A *felnőtt populációban* a glulizin hatásosságát és biztonságosságát 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben három multicentrikus, randomizált, fázis III., aktív-kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálat során elemezték (3001-es és 3002-es pivotális, illetve 3004-es tanulmány). Összességében a glulizin inzulin non-inferioritása igazolódott a lizpro inzulin (3001) és humán reguláris inzulinhoz képest (3002 és 3004) a primer végpontra értékelt glikémiás kontroll, azaz a HbA1c változása szempontjából 1-es (3001 és 3004) és 2-es típusú cukorbeteg (3002) körében. 2-es típusú diabéteszben a glulizin statisztikailag szuperior volt a reguláris inzulinnal szemben, ugyanis nagyobb mértékű volt a csökkenés a kiindulási

értékekhez korrigált átlagos HbA1c értékben (-0,46%), mint a humán reguláris inzulinnal (-0,30%;  $p=0,0029$ ), ugyanakkor a -0,16%-os abszolút különbség klinikai relevanciája kérdéses. Továbbá nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a glulizin és a komparátor terápiák között az átlagos nap inzulindózisokban, dózismódosításokban vagy a rövid hatású inzulin injekciók napi számában, plazma glukóz értékekben (kezdeti-, preprandiális-, posztprandiális-, lefekvéskori és éjszakai értékek), illetve a tünetekkel járó hipoglikémia összes kategóriájának incidenciájában. A nemkívánatos események gyakorisága és súlyossága hasonló volt a glulizin és a komparátor terápiás csoportokban.

4-17 éves, *1-es típusú diabéteszben szenvedő gyermekek* körében a glulizin hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, 26 hetes, randomizált, kontrollált, párhuzamos csoportos, fázis III., nyílt elrendezésű, *non-inferioritási* vizsgálat (Study HMR1964D/3001) során értékelték. A vizsgálatban 572 gyermek vett részt (HbA1c  $\geq 6,0$  és  $\leq 11,0\%$ , átlagos életkor 12,5 év), akiket 1:1 arányban randomizáltak a glulizin illetve lizpro csoportokba. A vizsgálat rétegzése a bázisinzulin típusa (NPH vs. glargin) történt. A primer végpont a HbA1c változása a kiindulási értéktől a vizsgálat végéig, melyen a glulizin non-inferioritása igazolódott a lizpro inzulinhoz képest (0,10% vs. 0,16%). Összességében a HbA1c célértéket elérők száma (életkor szerinti célértékek) szignifikánsan magasabb volt a glulizin inzulin csoportban (38,4% vs. 32,0%,  $p=0,0386$ ). Az önellenőrzött vércukor értékek hasonlóan alakultak a két kezelési csoportban, továbbá nem volt lényegi különbség a tünetekkel járó hipoglikémia, súlyos szimptomás hipoglikémia és súlyos éjszakai tünetekkel járó hipoglikémia incidenciájában. A kezelés okozta nemkívánatos események (TEAE) gyakorisága hasonló volt a két kezelési csoportban. A 6 év alatti gyermekekre vonatkozó adatokat a CHMP korlátozottnak ítélte, így az indikáció bővítését a legalább 6 éves gyermekek és serdülők körére javasolta.

#### 4.2. Relatív hatásosság

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

- 1-es típusú cukorbetegségben:
  - glulizin vs. humán reguláris inzulin
    - az étkezés előtt adott glulizin esetén a HbA1c szint csökkenése szignifikánsan nagyobb mértékű volt, mint a humán inzulinok esetén
    - a szimptomás és a súlyos hipoglikémia incidenciája nem különbözött
    - az étkezés után adott glulizin csoportban a betegek testtömege szignifikánsan csökkent a humán inzulinhoz képest (de a HbA1c csökkenés nem különbözött)
  - glulizin vs. lizpro
    - a glulizin non-inferioritása igazolódott a HbA1c csökkenésének mértéke tekintetében



- a kezdeti, preprandialis, posztprandiális, lefekvés kori és éjszakai vércukor értékek hasonlóan alakultak
- a hipoglikémia incidenciája nem különbözött
- a betegek elégedettsége a két terápiával hasonló volt
- 2-es típusú cukorbetegségben:
  - glulizin vs. humán reguláris inzulin
    - a HbA1c szint a glulizinnel kezelt csoportban szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent
    - a hipoglikémia incidenciája és a testtömeg változása hasonlóan alakult
    - egy másik tanulmányban a HbA1c csökkenése nem különbözött a két csoportban, viszont alacsonyabb volt a nokturnális hipoglikémia incidenciája a glulizinnel kezeltéknél
    - a glulizinnel kezelt betegek vércukorszintje szignifikánsan alacsonyabb volt 2 órával étkezés után (reggelinél és vacsoránál)
  - glulizin vs. lizpro
    - a glargin U300 mellé adott glulizin esetén alacsonyabb a reggeli utáni és 24 órás vércukorszint, és kisebb a vércukorszint variabilitása, mint a bioszimiler glargin mellé adott lizpro esetén
- Gyermekpopulációban (1-es típusú cukorbetegség):
  - glulizin vs. lizpro
    - a HbA1c változása nem különbözött szignifikánsan
    - a hipoglikémia incidenciája hasonló volt
    - a HbA1c célérték elérék aránya magasabb a glulizinnel kezeltéknél
  - glulizin vs. aszpart
    - a 2 és 4 órás posztprandiális vércukorszint a glulizin csoportban magasabb
    - számszerűen, de nem szignifikánsan több hipoglikémiás esemény az aszpart csoportban

A Téf célzott irodalomkereséssel nem azonosított publikusan elérhető klinikai vizsgálatot vagy metaanalízist a (nem pumpában alkalmazott) glulizin és aszpart analóg inzulinok relatív hatásosságára vonatkozóan a felnőtt diabéteszes populációban, továbbá a glulizin és humán rövid hatású inzulinok relatív hatásosságára vonatkozóan a gyermekpopulációban. Gyermekpopulációban 2-es típusú diabéteszben a Téf célzott irodalomkereséssel nem azonosított klinikai vizsgálatot vagy indirekt összevető elemzést a glulizin relatív hatásosságára vonatkozóan.

A Kérelmező által bemutatott és a Téf által célzott irodalomkeresés során azonosított szisztematikus irodalmi áttekintések és metaanalízisek alapján az alábbi következtetések vonhatók le a rövid hatású analóg és a humán reguláris inzulinok relatív hatásosságára vonatkozóan:

- kis mértékű, de szignifikáns HbA1c előny az analógok javára 1-es típusú diabéteszben

- HbA1c tekintetében heterogén eredmények 2-es típusú diabéteszben (nincs különbség vs. szignifikáns előny az analógok javára)
- hipoglikémia tekintetében heterogén eredmények (hasonló incidencia vs. analógokkal alacsonyabb incidencia)
- alacsonyabb posztprandiális vércukorszint 1-es típusú diabéteszben

A magyar betegpopulációra általánosítható klinikai bizonyítékok hiányában a készítmény előnyeit kemény végponton magas szintű evidencia nem támasztja alá, a legtöbb vizsgálatban igazolt non-inferioritás miatt az egy esemény elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő vagy kezelni szükséges betegszám kiszámítása nem releváns.

### **4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok**

A Kérelmező az elemzés kiindulópontjaként egy 2018-as, 1-es típusú diabéteszben végzett költséghatékonysági elemzést (Valentine WJ és mtsai.) használt fel. Az elemzés a gyors hatású humán inzulinokat hasonlította össze a lizpro analóg inzulinnal a HbA1c és hipoglikémia végpontokon, a Kérelmező a tanulmány felhasználhatóságát jelen indikációban a lizpro és a glulizin non-inferioritására alapozta.

A 2-es típusú diabéteszes populáció elemzéséhez egy további nemzetközi vizsgálatot jelölt meg (Pollock RF és mtsai., 2011). Az elemzés a humán inzulinokkal való összevetésben az analóg karon az aszpart inzulint vizsgálta. A vizsgálat elsődleges végpontja egy kompozit kardiovaszkuláris végpont volt, a másodlagos végpontok között szerepelt a HbA1c, éhomi- és posztprandiális vércukorszintek. A tanulmány felhasználhatóságát jelen indikációban a Kérelmező a beadványában nem indokolta.

## **5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása**

### **5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa**

Az *Apidra 100 egység/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (Solostar)* készítmény társadalombiztosítási támogatási kérelme az EÜ100. pont (EÜ100 2.) helyetti, az inzulinanalógok számára széleskörű felírhatóságot lehetővé tevő új EÜ. pont létrehozására irányul. A glulizin inzulin terápia alapesetben a humán reguláris inzulinnal kerül összevetésre. Egészség-gazdaságtani modellt nem csatoltak a glulizin terápia elemzéséhez.

A költséghatékonyság igazolásához a Kérelmező egy német egészség-gazdasági elemzés tanulmányát mutatta be 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtt populációban, melyben a rövid hatástartamú inzulinanalógot a humán reguláris inzulinnal hasonlították össze. Az eredményeket főként a lizpro inzulin végzett vizsgálatai alapján mutatták be. A Kérelmező a tanulmány felhasználhatóságát a lizpro és a glulizin non-inferioritására alapozta. Az elemzést 50 éves időtávon mutatták be.

A 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek körében egy japán tanulmány alapján ismertette a Kérelmező a költséghatékonysági eredményeket, ahol az aszpart inzulint a humán reguláris inzulinnal hasonlították össze. Az elemzés eredményeit 5 éves időtávon mutatták be. A

Kérelmező a tanulmány klinikai relevanciáját a glulizin inzulinanalógra vonatkoztatva nem igazolta.

## 5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereit és feltételezései

A német egészség-gazdaságtani elemzésben vizsgált kezelések hatásossági bemeneti adatai az inzulin lizpro metaanalíziseiből, valamint szekunder forrásokból származnak, az erőforrás-felhasználási mintázatok és gyógyszeres költségek német finanszírozói adatbázisokból származnak.

A japán költséghatékonysági elemzésben vizsgált terápiák hatásossági adatai az inzulin aszpart Japánban végzett vizsgálatából, valamint metaanalízisekből és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási és gyógyszeres költségek japán finanszírozói adatokból származnak.

## 5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Mivel a glulizin inzulin terápiának nem áll rendelkezésre gyors hatású humán reguláris inzulinnal elvégzett költséghatékonysági elemzése, ezért a Kérelmező egyéb tanulmányokból származtatja a gyors hatású inzulinanalóg terápiák költséghatékonysági eredményeit a gyors hatású humán inzulinokkal szemben.

A Kérelmező az 1-es típusú diabétesz populációjára vonatkozó német elemzésben a rövid hatástartamú inzulinanalóg terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,01 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a humán reguláris inzulin komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 50 éves időtávon, 3,0%-os diszkontrátát alkalmazva. Ennek megfelelően a rövid hatástartamú inzulinanalóg terápia alapesetben ICER-e (XXX Ft/QALY).

A 2-es típusú diabétesz populációját bemutató japán elemzésben a gyors hatástartamú inzulinanalóg terápia esetében számszerű többlet-egészségnyereséget (0,023 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a humán reguláris inzulin komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 5 éves időtávon, 3%-os diszkontrátát alkalmazva. Ennek megfelelően a rövid hatástartamú inzulinanalóg terápia alapesetben ICER-e (XXX Ft/QALY).

Tekintettel arra, hogy az elemzések más országban, a magyar egészség-gazdaságtani irányelvről eltérő bemeneti adatokkal és diszkontrátával kerültek meghatározásra, ezért a TEM érték és a releváns küszöbérték nem értelmezhető.

## 6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

### 6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére a NEAK finanszírozási adatbázisból származtatott Insuman Rapid készítményre vonatkozó 2021. december és 2022. november közötti (MAT) időszak betegszámadatait mutatta be, mely alapján a teljes kezelt betegszám éves szinten 21 857 fő. A Kérelmező becslése szerint az Apidra piaci felfutásával a következő 4 évben az

Insuman Rapid teljes betegkörét teljesen átvenné. Ez a döntést követő 1-4 évben 15 000 – 2 000 – 2 000 – 2 000 glulizinre történő átállását jelentené.

## 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az *Apidra 100 egység/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (Solostar)* listaáron számított kiszárazásonkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A terápiahossz (DOT/beteg), napi terápiás költség (NTK) és átlagosan kiváltott doboz alapján számított gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A komparátor Insuman Rapid egy betegre vetített átlagos gyógyszeres költsége XXX Ft.

## 6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, bruttó fogyasztói áron (dobozdíj nélkül) számított, Apidra terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX – XXX – XXX – XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. Az Insuman Rapid komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX – XXX – XXX – XXX Ft.

## 7. A benyújtott elemzés limitációi

### 7.1. Orvosszakmai limitációk

A Kérelmező az elemzésében az alábbi, limitációkkal terhelt feltételezésekkel élt:

- az elemzés hatóköre a teljes diabéteszes populáció, azonban az indikáció bővítése három jól körül határolható betegpopulációt jelöl ki, akik esetében az elemzés nem mutatott be további klinikai adatokat
  - az inzulin kezelésüket megkezdő betegek, akik jelenleg humán készítményekkel kezdenek, de a bővítést követően kezdenének analóg készítménnyel is;
  - azon betegek, akik esetében a humán inzulin kezelés sikertelenségének igazolásához szükséges idő még nem telt el;
  - azon betegek, akik esetében hatásos lenne a humán inzulin kezelés, de egyéb szempontok miatt az analóg készítményeket preferálnák.
- a Kérelmező az elemzésben feltételezte, hogy minden analóg inzulin hatásossága és biztonságossága azonos; a minden humán inzulin hatásossága és biztonságossága azonos; minden analóg inzulin hatásosabb és biztonságosabb, mint a humán inzulinok bármelyike. Ezen okokból a glulizin relatív hatásosságát a humán inzulinokkal szemben jellemezte, a lizpro és az aszpart inzulinok eltérő populációkon végzett, eltérő végpontokkal bíró klinikai vizsgálatának felhasználásával.

Megjegyzendő továbbá, hogy a fent részletezett betegcsoportok további alcsoportokra bonthatók (1-es és 2-es típusú cukorbeteg felnőttek és gyermekek) ami az összpulációról levont, szekunder forrásokon alapuló konklúziót további bizonytalansággal terheli az egyes alcsoportokra vetítve.

**A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi,** hogy a benyújtott támogatási kérelemhez készült elemzések alapján nem határozható egy olyan hatókör (PICO), amelyben a készítménnyel kapcsolatban rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok, a hazai finanszírozási környezet (a kérelmezett EÜ pont bővítésével érintett populációk) és az egészség-gazdaságtani elemzés konzisztenciája fennáll.

A megfelelő PICO definiálásának és az elemzésben való alkalmazásának hiányában a glulizin inzulin klinikai többletelőnyéről a humán inzulinokhoz képest konklúzió nem alkotható.

**A Téf felhívja a figyelmet,** hogy az Insuman Rapid Solostar készítmény esetében átmeneti ellátási hiány (előreláthatóan 2023. év végéig) lépett fel, mely jelen elemzés döntéshozatali célú felhasználhatóságát korlátozza.

Az analóg inzulinok restriktiók nélküli alkalmazása a nemzetközi irányelveknek megfelelő terápiás gyakorlat, azonban a hazai terápiás algoritmus átstrukturálása nehezíti az egyes készítmények betegszámainak becslését. Az Apidra Solostar első vonalas alkalmazhatósága feltételezhetően visszaszoríthatja például az egyéb analógok másodvonalbeli alkalmazását, amennyiben nem a már meglévő EÜ pont módosul. Ugyanakkor a kérelem alapján nem teljesen tisztázott, hogy egy teljesen új EÜ pont létesítése a Kérelmező célja, vagy a már meglévő EÜ pont módosítása, utóbbi esetén a többi analóg inzulin indikációs köre is érintett.

Az Apidra Solostar indikációjának bővítése és új indikációs pont létesítése esetén a többi rövid hatású analóg készítmény (lizpro, aszpart) indikációbővítési kérelme is várható lehet. A glulizin inzulin kiemelése a többi rövid hatású analóg közül klinikailag nem indokolt.

A komparatórként megjelölt Insuman Rapid Solostar kiemelését a többi humán inzulin közül a Kérelmező nem indokolta, a kiemelés legfeljebb a beadóeszközök hasonlóságával indokolható, ugyanakkor az Apidra Solostar első vonalas alkalmazhatósága valószínűleg érintené a patronos készítményeket is.

Terhességben, illetve gyermekpopulációban 2-es típusú diabéteszben a Téf célzott irodalomkereséssel nem azonosított klinikai vizsgálatot vagy indirekt összevető elemzést a glulizin hatásosságára vagy relatív hatásosságára vonatkozóan.

A Kérelmező részletesen bemutatta a bázisanalógok, illetve a pumpában alkalmazott rövid hatású analógok relatív hatásosságára vonatkozó klinikai vizsgálatokat, melyek jelen kérelem szempontjából nem relevánsak.

## **7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk**

Az elemzés limitációja, hogy az 1-es és 2-es típusú diabéteszben a humán reguláris inzulinok egészségnyereségét számszerűsítő költséghatékonysági elemzést a német, valamint a japán finanszírozó szemszögéből készítették, a modellek magyarországi adaptációja nem elérhető. A 2-es típusú diabéteszes felnőtt populációt modellező japán cikk 2010-ből származik, jelen körülményekre történő alkalmazhatósága és aktualitása nem megfelelően alátámasztott. A limitációk érintik a klinikai inputok bemeneti adatait, a betegség-specifikus életminőségi

paramétereket, valamint az alkalmazott költséginputokat, ezáltal a kapott eredmények költséghatékonysági konklúzióra nézve is bizonytalanságot hordoznak magukban.

További limitáció, hogy a bemutatott evidenciák alapján a klinikai többletelőnyről konklúzió nem alkotható, ezért az egészség-gazdaságtani elemzés típusának megalapozottsága nem kellőképpen alátámasztott.

Az eredmények validálhatóságát korlátozza, hogy a hivatkozott költséghatékonysági elemzésben bemutatott eredmények a lizpro, valamint az aszpart inzulin vizsgálataira épülnek. Bár a lizpro inzulin és a glulizin inzulin non-inferioritása bizonyított, de a non-inferioritási vizsgálatban meghatározott klinikai és statisztikai különbségek a hosszú időtáv alkalmazása miatt a költséghatékonysági konklúzió megváltozását eredményezhetik.

Az aszpart és a (nem pumpában alkalmazott) glulizinok relatív hatásosságára vonatkozóan a felnőtt diabéteszes populációban TéF célzott irodalomkereséssel nem talált publikusan elérhető klinikai vizsgálatot vagy metaanalízist. Emiatt a 2-es típusú diabétesz költséghatékonyságát bemutató elemzés eredménye, valamint a glarginra vonatkoztatott relevanciája nem megfelelően alátámasztott.

A benyújtott evidenciák eltérő végpontokon, különböző időtávon, eltérő betegcsoportban vizsgálták a hatásosság mértékét az 1-es és 2-es típusú cukorbeteg populációban, így ezek egymáshoz viszonyított relevanciája nem bizonyított.

A kérelemben a betegszám kalkulációból adódó limitációk, valamint az EÜ pont módosítás következményeként jelentkező előre nem látható piaci hatások miatt a pontos költségvetési hatás becslése nagyfokú bizonytalansággal terhelt.

## 8. Nemzetközi kitekintés

A **HAS** az Apidra készítmény alkalmazásával kapcsolatban támogató véleményt fogalmazott meg az inzulinkezelést igénylő felnőtt, serdülő és 6 éves kort elérő gyermek cukorbetegek részére. A készítmény tényleges hasznát jelentősnek ítélte, hozzáadott értéket nem állapított meg.

Az **SMC** az Apidra készítmény alkalmazását olyan inzulinkezelést igénylő felnőtt, serdülő és 6 éves kort elérő gyermek cukorbetegek részére javasolja, akiknél a reguláris humán inzulin alkalmazása nem megfelelő. Az Apidra Solostar készítményt azon felnőtt betegek számára javasolja, akiknél ezen inzulinanalóg alkalmazása megfelelő, és akiknél az előretöltött toll használata előnyöket kínál a patronnal szemben.

A **CADTH** javasolta, hogy a glulizin inzulint hasonló módon vegyék fel a támogatási listára, mint a többi a gyors hatású inzulinanalógot (lizpro, aszpart), és a glulizin költsége alacsonyabb legyen, mint a többi készítményé.

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

## 9. Konklúzió

---

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

**A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi,** hogy a benyújtott támogatási kérelemhez készült elemzések alapján nem határozható egy olyan hatókör (PICO), amelyben a készítménnyel kapcsolatban rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok, a hazai finanszírozási környezet (a kérelmezett EÜ pont bővítésével érintett betegkör) és az egészség-gazdaságtani elemzés konzisztenciája fennáll.

A megfelelő PICO (és alcsoportjai) definiálásának és az elemzésben való alkalmazásának hiányában a glulizin inzulin klinikai többletelőnyéről a humán inzulinokhoz képest konklúzió nem alkotható, továbbá az egészség-gazdaságtani elemzés típusának megalapozottsága nem kellőképpen alátámasztott.

Az Apidra Solostar indikációjának bővítése esetén a többi rövid hatású analóg készítmény (lizpro, aszpart) indikációbővítési kérelme is várható lehet. A glulizin inzulin kiemelése a többi rövid hatású analóg közül klinikailag nem indokolt.

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 hazai körülmények között hiánypótló lehet.

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján a gyors hatású analóg inzulinok feltételezhetően költséghatékonyak mutatkoznak a gyors hatású humán inzulinokkal szemben. Azonban a benyújtott klinikai és egészség-gazdaságtani eredmények alapján nem határozható meg kellő bizonyossággal az inzulin glargin milyen mértékű költségek mellett mekkora többlet-egészségnyereséget biztosít a komparátornak választott gyors hatású humán inzulinhoz képest, a beadványban bemutatott eredmények döntés-előkészítési célú felhasználása jelentős bizonytalanságot hordoz magában. Az indikációbővítéssel a kezelésbe bevonható betegkör jellemzőinek és számának nem kellő meghatározottsága, valamint az indikációbővítés által előidézett piaci változások a becsült költségvetési hatást is jelentős bizonytalansággal terheli.

**A TéF felhívja a figyelmet,** hogy az Insuman Rapid Solostar készítmény esetében átmeneti ellátási hiány (előreláthatóan 2023. év végéig) lépett fel, mely jelen elemzés döntéshozatali célú felhasználhatóságát is korlátozza.