

Nyilvános összefoglaló

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Metfogamma 1000mg filmtabletta 30x** készítmény **áremelésére** irányul.

A készítmény hatóanyaga az **A10BA02** ATC kódú **metformin**, mely **jelenleg támogatott**.

A **Metfogamma 1000mg filmtabletta 30x** készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül**:

Normatív 55%

Közfogyógyellátás keretében kiváltható

A **Metfogamma 1000mg filmtabletta 30x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„A 2-es típusú diabetes mellitus kezelése, különösen túlsúlyos betegek esetében, akiknél a diéta, illetve a testmozgás önmagában nem eredményez megfelelő vércukor kontrollt.

- Felnőtteknél a Metfogamma 1000 mg filmtabletta monoterápiában, illetve más orális antidiabetikumokkal vagy inzulinnal kombinációban alkalmazható.*

- Gyermkeknél 10 éves kortól és serdülőknél a Metfogamma 1000 mg filmtabletta monoterápiában vagy inzulinnal kombinációban alkalmazható.”*

1 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

1.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A jelenleg hatályos Hazai szakmai irányelv alapján az alábbi hatástani csoportba tartozó antidiabetikumok elérhetők.

A. Nem-inzulin természetű vércukorcsökkentők
1. Inszulinfüggő hatásmechanizmusú szerek
a) Orális antidiabetikumok
- inzulinhatást erősítő szerek
- metformin*
- pioglitazon**
- inzulin-elválasztást serkentő készítménycsoportok
- hagyományos szekretagóg szerek
- szulfanilureák (gliclazid, glimepirid, gliquidon, glipizid, glibenclamid)
- glinidek (repaglinid; a nateglinidet 2022-ben törölték a törzskönyvből)
- inkretin mechanizmusú szekretagóg szerek
- DPP-4-gátlók (sita-, vilda-, lina-, saxa-, alogliptin)
- orális GLP-1-RA (semaglutid)
b) Parenterális antidiabetikumok
- GLP-1-RA (inkretin hatásmechanizmusú szerek)
- rövid hatásúak (exenatid napi 2x, lixisenatid)
- hosszú hatásúak (exenatid heti 1x, lira-, dula-, semaglutid)
2. Inszulinától független hatásmechanizmusú szerek:
- SGLT-2-gátlók (dapa-, empa-, ertugliflozin)
- alfa-glukozidáz-gátlók***
B. Inszulinok

*a biguanidok egyetlen képviselője hazánkban;

**a tiazolidindionok Európában egyedülként forgalmazott képviselője, hazánkban forgalmazását 2019-ben beszüntették (kivéve az egyetlen pioglitazon/alogliptin fix kombinációt);

*** hazánkban közülük csak az akarbóz van regisztrálva.

1. ábra A hazánkban 2022 végén elérhető antidiabetikumok hatástani felosztása ^{Hiba! A könyvjelző nem létezik.}

A 2-es típusú cukorbetegség orális antidiabetikus terápiája során biguanid származékok (metformin), szulfanilureák, DPP-4-gátlók, GLP-1-RA, SGLT-2-gátlók alkalmazhatók. A metformin első vonalas kezelésként monoterápiában, illetve egyéb OAD készítményekkel kombinációban is alkalmazható.

1.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A metformin hatóanyagú, a kérelmezett készítménnyel azonos hatáserősségű készítmények közül az alábbiak érhetők el támogatottan: Merckformin 1000 mg filmtabletta, az Adimet 1000 mg filmtabletta és a Metformin Actavis 1000 mg filmtabletta.

A felsorolt készítmények normatív 55%-os támogatásban részesülnek, egymással helyettesíthetők.

A felsorolt készítmények közül jelenleg egyiknél sem áll fenn termékhiány. 2020-ig visszamenőleg metformin hatóanyagú készítmény nem kapott kontingens engedélyt.

2 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

2.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás^{Hiba! A könyvjelző nem létezik.} alapján:

Hatásmechanizmus

A metformin egy antihyperglykaemiás hatású biguanid, amely egyaránt csökkenti a bazális és a postprandialis hyperglykaemiát. Az inzulinszekréciót nem serkenti, ezért nem okoz hypoglykaemiát. A metformin csökkenti a bazális hyperinsulinaemiát, és inzulinnal kombinálva csökkenti az inzulinszükségletet.

A metformin több módon fejtheti ki antihyperglykaemiás hatását:

A metformin csökkenti a máj glükóztermelését. A metformin elősegíti a perifériás glükózfelvételt és -felhasználást; részben az inzulinhatás fokozása révén. A metformin megváltoztatja a glükóz metabolizmusát a bélben: megnő a keringésből történő felvétel, és csökken a táplálékból történő felszívódás. A bélnek tulajdonítható további mechanizmusok közé tartozik a glukagonszerű peptid 1 (GLP-1) felszabadulásának növekedése és az epesav-visszaszívódás csökkenése. A metformin megváltoztatja a bél mikrobiomját.

A metformin javíthatja a lipidprofilt hiperlipidémiás egyénekben.

Klinikai vizsgálatokban a metformin adását testtömeg-stabilizálódás vagy kismértékű testtömeg-vesztés kísérte.

A metformin egy adenosin-monofoszfát-protein-kináz (AMPK) aktivátor, és fokozza a sejtmembrán glükóz-transzporterek (GLUT) valamennyi típusának transzportkapacitását.

Adagolás

Normál veseműködésű felnőttek (GFR $\geq$ 90 ml/perc)

Monoterápiában és egyéb orális antidiabetikumokkal való kombinációban:

A szokásos kezdő adag naponta 2–3-szor 500 mg vagy 850 mg metformin-hidroklorid étkezés közben vagy után.

10–15 nap után a dózist a vércukorszint alapján kell módosítani. Az adagok lassú emelése javíthatja a gasztrointesztinális toleranciát.

Nagy dózisú (napi 2–3 g) metformin-hidrokloriddal kezelt betegeknél két Metfogamma 500 mg-os filmtablettával helyettesíthető egy Metfogamma 1000 mg filmtabletta.

A metformin-hidroklorid javasolt napi maximális dózisa 3 g, 3 adagra elosztva.

Egy másik orális antidiabetikumról történő átállításkor először a másik gyógyszer szedését abba kell hagyni, és ezután lehet elkezdni a metformin adagolását a fenti dózisban.

Inzulinnal való kombinációban

A metformin és az inzulin a jobb vércukorszintek elérése céljából alkalmazható kombinációs terápiában. A metformin-hidroklorid szokásos kezdő dózisa naponta 2–3-szor 500 mg vagy 850 mg, míg az inzulin dózisát a mért vércukorértékeknek megfelelően kell beállítani.

Gyermekek és serdülők

Monoterápiában és inzulinnal való kombinációban:

- A Metfogamma 1000 mg filmtabletta 10 éves és annál idősebb gyermekeknek, ill. serdülőknek adható.

- A szokásos kezdő dózis 500 mg vagy 850 mg metformin-hidroklorid naponta egyszer étkezés közben vagy után.

10–15 nap után az adagot a vércukorszint mérésének eredményei alapján kell módosítani. A dózis lassú emelése javítja a gasztrointesztinális toleranciát. A javasolt maximális adag napi 2 g metformin-hidroklorid, 2–3 részre elosztva.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A metformin 65 éve áll a klinikusok rendelkezésére. Kardiovaszkuláris biztonságosságát újabb vizsgálatok –pl. a UKPDS elhízott betegek metformin kezelését vizsgáló, immár 44 éves követési adatai– is megerősítették. Előnyös, mind szélesebb körben feltáruló pleiotrop hatásspektrummal rendelkezik. Hiba! A könyvjelző nem létezik.

Az alkalmazási előírásban a következő szerepel:

Egy prospektív, randomizált vizsgálat (UKPDS) bebizonyította a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtt betegek intenzív vércukorkontrolljának hosszú távú kedvező hatását.

Az eredmények elemzése olyan túlsúlyos betegeknél, akiket az előzetes diéta eredménytelensége miatt metforminnal kezeltek, a következőket mutatta:

- valamennyi, diabetes indukálta szövődmény abszolút kockázatának szignifikáns mértékű csökkenése volt megfigyelhető a metformin-csoportban (29,8 eset/1000 beteg-év), összevetve a csak diétán levő csoporttal (43,3 eset/1000 beteg-év), $p = 0,0023$; illetve összevetve a kombinált szulfanilurea és az inzulin monoterápiás csoporttal (40,1 eset/1000 beteg-év), $p = 0,0034$;
- szignifikáns mértékű csökkenés volt megfigyelhető a diabetezzel összefüggő mortalitás abszolút kockázatában: metformin-hidroklorid-csoportban 7,5 eset/1000 beteg-év, a csak diétát tartó csoportban 12,7 eset/1000 beteg-év, $p = 0,017$;
- szignifikáns mértékű csökkenés volt tapasztalható az összmortalitás abszolút kockázatában: a metformin-csoportban 13,5 eset/1000 beteg-év, a csak diétát tartó csoportban ezzel szemben 20,6 eset/1000 beteg-év ($p = 0,011$), míg a kombinált szulfanilurea- és inzulin-monoterápiás csoportban 18,9 eset/1000 beteg-év ($p = 0,021$);
- szignifikáns csökkenést találtak a myocardialis infarctus abszolút kockázatában: a metforminnal kezelt csoportban 11 eset/1000 beteg-év, míg a csak diétát tartó csoportban 18 eset/1000 beteg-év ($p = 0,01$) volt.

Szulfanilureához másodvonalbeli terápiaként hozzáadott metformin esetén nem volt kimutatható klinikailag előnyös hatás.

1-es típusú diabetesben a metformin és az inzulin kombinációját alkalmazták válogatott beteganyagánál, de a kombinációs kezelés klinikai előnyeit nem sikerült hivatalosan igazolni.

A kérelmezett technológia hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban nem merült fel új információ.

Gyermekek és serdülők

Korlátozott létszámú, 10–16 év közötti gyermekeknél végzett, egy éves kontrollált klinikai vizsgálatok során hasonló szénhidrátanyagcsere-választ észleltek, mint felnőtteknél.

2.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

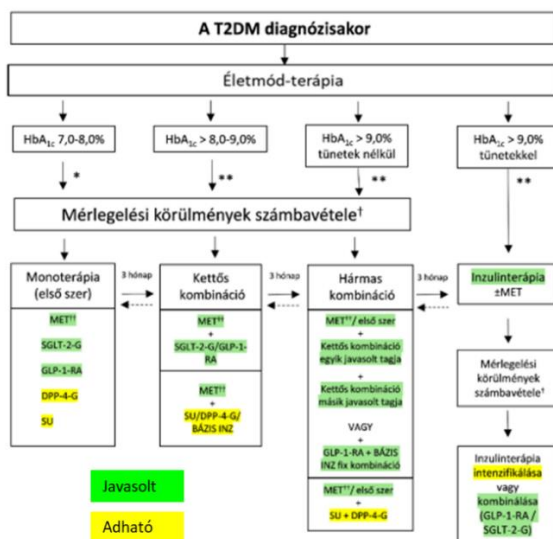
A kérelmezett technológia a szakmai irányelvekben (magas fokozaton) ajánlott.

A jelenleg hatályos Egészségügyi Szakmai Kollégium irányelvi ajánlása **Hiba! A könyvjelző nem létezik.** szerint 2-es típusú diabetes mellitus elsőként választandó vércukorcsökkentő gyógyszereként **metformint** kell alkalmazni, ellenjavallat/intolerancia hiányában.

Intolerancia esetén javasolt a szintén első szerként szereplő **nátrium-glükóz kotranszporter 2 (SGLT-2) gátló**, vagy **glükagonszerű peptid 1 (GLP-1) receptor agonista** (elsősorban orális semaglutid) választása. Ellenjavallat (alacsony eGFR-érték) esetén előtérbe kerülnek a **dipeptidil-peptidáz (DPP-4) gátlók**, amelyek dóziskorrekcióval alacsonyabb GFR esetén is adhatók.

Jelentősebb anyagcsere-károsodás fennállásakor ($HbA_{1c} > 8,0-9,0\%$, ill. $> 9,0\%$) kezdőterápiaként kettős vagy hármas kombinációs kezelés javasolt, illetve a betegség progressziója esetén ugyancsak szükségessé válhat a terápiák kombinálása. Az általános ajánlás az, hogy a metforminhoz lépésenként történjen az egyéb antidiabetikumok bevezetése. Kifejezett katabolikus tünetek egyidejű észlelésekor inzulinkezelés ($\pm$ metformin) választása indokolt. Az inzulinterápia megkezdése után a későbbiekben az inzulinterápia szükségességét újra kell értékelni.

A metformin terápia fenntartása a 2-es típusú diabetes egész időtartama alatt javasolt.

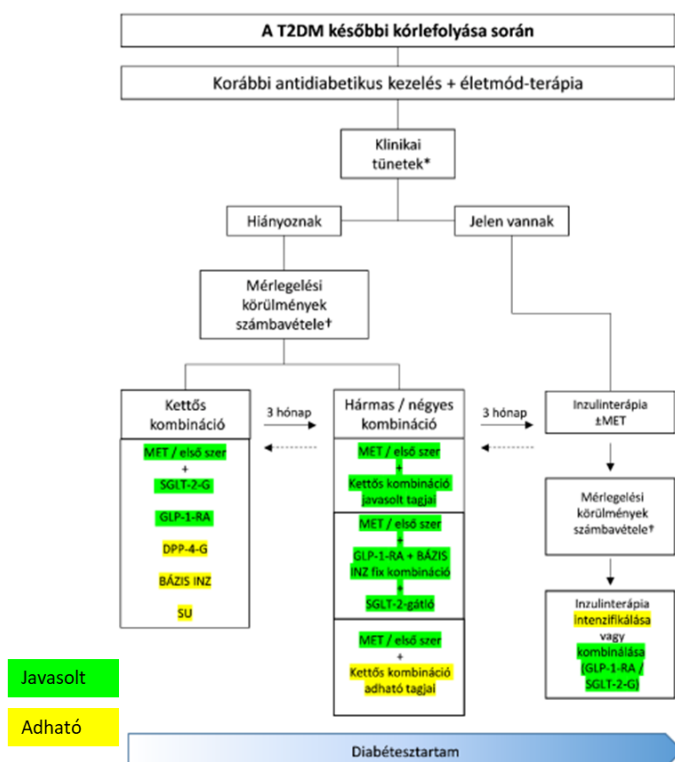


*A monoterápiában alkalmazott első gyógyszeres kezelés történhet az életmód-terápia megkezdésével egy időben vagy néhány hónappal később is.

**A kettős vagy hármas kombinációs első kezelés, illetve az inzulinterápiával történő kezelsindítás az életmód-terápiával egy időben kezdődik.

Az első gyógyszeres kezelés megválasztására a kiindulási HbA_{1c} -érték és a klinikai tünetek jelenléte vagy hiánya figyelembevételével kerül sor.

2. ábra Az újonnan felismert 2-es típusú diabetes mellitus terápiai algoritmus az Egészségügyi Szakmai Kollégium irányelve alapján **Hiba! A könyvjelző nem létezik.**



3. ábra Az újonnan felismert 2-es típusú diabetes mellitus terápiás algoritmus az Egészségügyi Szakmai Kollégium irányelve alapján

Az Amerikai Diabetes Társaság és az Európai Diabetes Társaság közös ajánlásában az életmódbeli változtatásokra, diétára és testmozgásra vonatkozó javaslatok mellett első vonalas terápiaként szerepel a metformin, a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében mely nagy hatékonysággal csökkenti a HbA1c-értéket, monoterápiaként alkalmazva minimális a hipoglikémia kockázata, súlysemleges, és szerény súlycsökkenés is lehetséges, jó a biztonsági profilja és alacsony a költsége.

A GLP-1 RA és az SGLT2i szerek használata első vonalban megfontolható a szív- és érrendszeri betegségek, szívelégtelenség vagy krónikus vesebetegség esetén.

3 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

3.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A benyújtott áremelésre irányuló támogatási kérelem részeként különálló egészség-gazdaságtani elemzés nem készült, a Kérelmező a jelenlegi, illetve az áremeléssel előálló, bruttó fogyasztói áron számított napi terápiás költségeit vetette össze a Metforgamma jelenleg elérhető készítményeinek.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy tekintettel arra, hogy a kérelem áremelésre irányul, a kérelem támogatása esetén nem várható többlet-egészségnyereség realizálása a hazai egészségbiztosítási rendszerben. Ennek megfelelően az áremelés jóváhagyásával a gyógyszerkészítmény költséghatékonysága az egészségbiztosító számára feltételszerűen romlik.

3.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzés bemeneti adatait a Kérelmező publikus finanszírozói nyilvántartásokból és a vizsgált készítmény alkalmazási előírásából származtatta. A kérelem áremelésre irányul, így ezzel összhangban az egészségi állapot változására vonatkozó információt az elemzés nem tartalmaz.

3.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a Metforgamma készítmény termelői árának 300 Ft-ról XXX Ft-ra emelését kéri. A kért XXX%-os áremelést követően a készítmény bruttó fogyasztói ára 342 Ft-ról XXX Ft-ra emelkedik.

A Kérelmező az áremelést az alábbiakkal indokolta: „A gyártási, logisztikai és bérköltségek folyamatos és jelentős emelkedése, az energiaköltségek növekedése, infláció, árfolyamromlás, az adózási környezet romlása”.

Az áremelés eredményeképp a Metforgamma készítmény bruttó fogyasztói áron számított napi terápiás költsége 29 Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne.

4 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

4.1 Becsült betegszám

A Kérelmező 2022-2023. évi forgalmi adatok alapján becsülte a Metforgamma készítmény várható forgalmát, mely 729 976 doboz.

1. táblázat: A metformin hatóanyagú készítmények forgalma, 2020-2023

Készítmény	2019	2020	2021	2022
Adimet 1000 mg filmtabletta	356 124	366 189	399 099	347 659
Adimet 500 mg filmtabletta		1	6	
Adimet 850 mg filmtabletta				-
Adimet xr 500 mg retard tableta			2	
Meforal 1000 mg filmtabletta	2			
Merckformin 1000 mg filmtabletta	1 533 788	1 315 560	1 205 767	1 201 780
Merckformin 850 mg filmtabletta	1			
Metfogamma 1000 mg filmtabletta	682 267	825 416	821 070	729 458
Metfogamma 850 mg filmtabletta	81 184	82 695	83 320	84 839
Metformin 1 a pharma 850 mg filmtabletta	167 896	116 249	43 679	24 849
Metformin actavis 1000 mg filmtabletta	115 123	164 500	161 730	203 647

Forrás: TÉF saját szerkesztés a NEAK Gyógyszerforgalmi adatai alapján

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a metformin hatóanyagú készítmények piaca az utóbbi években viszonylag stabil forgalmú volt. Támogatási kategória tekintetében a normatív jogcímen megjelenő forgalom meghatározó.

4.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

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

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a készítmények normatív (55%) támogatási technikája miatt az áremelés hatása – annak elfogadása esetén – a betegek által fizetendő térítési díjakban is jelentkezni fog. Normatív (55%) támogatás és a hatóanyag

fixesítés mellett a jelenlegi 216 Ft térítési díj XXX Ft-ra emelkedik a Metforgamma készítmény esetén.

4.3 Költségvetési hatás

A Kérelmező összegzett becslése alapján a Metforgamma készítmény esetén összesen, listaáron, változatlan forgalom mellett évente XXX Ft lenne az áremelés költségvetési hatása. A nettó költségvetési hatás döntő mértékben a normatív jogcímen koncentrálódik.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Kérelmező a 850 mg-os hatáserősségű kiszerelésekre előre jelezte, hogy áremelést fog kérni egyszerűsített eljárásban és ennek megfelelően az ezekhez tartozó költségvetési-hatás elemzést is bemutatta. Ebben a fix csoport referencia termékeként a *Metformin 1 a pharma 850 mg filmdoubletta* van megjelölve, mint referencia termék szintén megtakarítást számszerűsített. Azonban a 2023. márciusi PUPHA-ban ez a termék már nem szerepel, így TéF számszerűsította, hogy mekkora többlettámogatás kiáramlást jelent, ha az áremeléssel párhuzamosan a *Metforgamma 850 mg filmdoubletta* válna a fix csoport egyedüli termékévé.

5 A benyújtott elemzés limitációi

5.1 Orvosszakmai limitációk

Érdemi orvosszakmai limitáció nem merült fel.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy jelen kérelem az 1000 mg-os hatáserősségre vonatkozik, de a Kérelmező jelezte, hogy pozitív elbírálás esetén a 850 mg-os készítmények árát is meg szeretné emelni.

5.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

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

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a 318-as egyenértékűségi csoportban egyedül a *Metforgamma 850 mg filmtabletta* különböző kiszereléseit találhatók a legfrissebb PUPHA-ban.

6 Nemzetközi kitekintés

A TEF által követett HTA irodák honlapján a készítménnyel kapcsolatos értékelés nem azonosítható (2024.02.09.).

7 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 Metfogamma 1000mg filmtabletta 30x készítmény alkalmazása széles körben elterjedt és alkalmazásával több évtizedes tapasztalat áll rendelkezésre a 2-es típusú cukorbetegség kezelése céljából, az irányelvek magas szinten javasolják.

A termék piacról történő kivonulása esetén a betegellátást egyéb metformin, vagy más hatástani csoportba tartozó OAD készítményekkel lehetne biztosítani.

A benyújtott kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező a Metfogamma 1000 mg filmtabletta készítmények XXX%-os (XXX Ft-os) áremelését főként a gazdasági környezettel 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 a Metfogamma 1000 mg filmtabletta készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. A kérelem támogatása egyértelműen megtakarítást jelent a finanszírozó számára, és a támogatási technika miatt magasabb beteg által fizetendő térítési díjakhoz vezet.