

## Nyilvános összefoglaló

---

### 1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Mounjaro 2,5 mg/adag, 5 mg/adag, 7,5 mg/adag, 10 mg/adag, 12,5 mg/adag és 15 mg/adag kwikpen oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 1x készítmények** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **emelt, indikációhoz kötött (EÜ70% 1. pont szerinti)** támogatását kéri a következő indikációban:

*„Dokumentált 2-es típusú cukorbetegségben, amennyiben életmód-terápia és metformin-kezelés legalább 3 hónapig tartó alkalmazása ellenére a megfelelő szénhidrátanyagcsere-helyzet (HbA1c < 7%) nem volt elérhető, metforminnal kombinálva vagy metformin-intolerancia, -kontraindikáció esetén szulfonilureával kombinálva, kettős/hármas kombinációs kezelés esetén az adott gyógyszer(ek) alkalmazási előírásában meghatározott kombinációs lehetőségek szerint.*

*(A kombinációs készítmények önmagukban is megfelelnek a metforminnal, illetve a szulfonilureával való kombináció feltételének.)”*

A készítmény hatóanyaga, az **A10BX16** ATC-kódú **tirzepatid**, mely jelenleg nem támogatott az emelt támogatási kategóriában.

A **Mounjaro 2,5 mg/adag, 5 mg/adag, 7,5 mg/adag, 10 mg/adag, 12,5 mg/adag és 15 mg/adag kwikpen oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 1x készítmények** alkalmazási előírásban szereplő terápiás javallat az alábbi:

#### 2-es típusú diabetes mellitus

A Mounjaro a nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott kiegészítő terápiaként az étrend és a testmozgás mellett • monoterápiaként, ha a metformin intolerancia vagy ellenjavallat miatt nem bizonyul megfelelőnek; • egyéb, a diabetes kezelésére szolgáló gyógyszerekkel együtt alkalmazva.

#### Testtömegkontroll

A Mounjaro a testtömeg kontrollálásához – beleértve a testtömeg csökkentését és a testtömeg fenntartását is – kiegészítő kezelésként szolgál a csökkentett kalóriatartalmú étrend és a fokozott fizikai aktivitás mellett, olyan felnőttek számára, akiknek a kezdeti testtömegindexe (Body Mass Index, BMI) •  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (elhízás), vagy •  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, de < 30 kg/m<sup>2</sup> (túlsúly), és akiknél legalább egy testtömeggel összefüggő társbetegség (pl. hipertónia, dyslipidaemia, obstruktív alvási apnoe, cardiovascularis betegség, praediabetes vagy 2-es típusú diabetes mellitus) is fennáll.

**A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy bár a kérelmezett indikáció szűkebb, mint a Mounjaro készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat, azonban figyelembe veszi (amint azt a Kérelmező előző értékeléshez írt válaszlevelében is megjegyzi), hogy a kérelmezett Eü 70% 1. indikációs ponton szereplő készítmények csak kombinációs kezelésként alkalmazhatóak.**

Testtömegcsökkentés javallati kör jelen kérelem tárgyát nem képezi.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

**1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája**

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	a nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek akik esetén életmód-terápia és metformin-kezelés legalább 3 hónapig tartó alkalmazása ellenére a megfelelő szénhidrátanyagcse-re-helyzet (HbA1c<7%) nem volt elérhető	<u>tirzepatid</u>  <u>kezdő dózis:</u> heti 1x 2,5 mg tirzepatid <u>4 hét után:</u> heti 1x 5 mg tirzepatid <u>Ajánlott fenntartó dózis:</u> heti 1x 5, 10 ill. 15 mg tirzepatid	Elsődleges komparátor: szemaglutid Adagolás: 1mg inj  többi releváns antidiabetikum csoport	Elsődleges: -HbA1c szint változása a kiindulási értékhez képest Másodlagos: -testtömeg változása; -HbA1c célértéket (<7%) elérő betegek aránya -életminőség -biztonságosság
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Olyan metformin monoterápiával (≥1500 mg/nap) kezelt 2-es típusú cukorbeteg, akiknél nem volt megfelelő a glykaemiás kontroll.	tirzepatid  Adagolás: kezdő dózisa heti egyszer 2,5 mg, fenntartó dózis 5 mg, 10 mg, illetve 15 mg. A maximális dózis heti egyszer 15 mg.	Pivotális vizsgálatok: - szemaglutid (fő komparátor) - placebo - empagliflozin - degludek inzulin - glargin inzulin - lispro inzulin  Indirekt összehasonlítás: - szemaglutid	HbA1c szint változása testtömeg változása; HbA1c célértéket (<7%) elérő betegek aránya életminőség biztonságosság- hypoglikæmia CV markerek RR, lipidek változása eGFR
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	Nem publikus.	Nem publikus.	Nem publikus.	Nem publikus.

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

## 2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

### 2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A T2DM-ben (2-es típusú cukorbetegség) szenvedő betegek döntő hányada az életmód-terápia mellett gyógyszeres kezelést is igényel. A gyógyszeres kezelés különböző hatásmechanizmusú szerek monoterápiában ill. kettős vagy hármas kombinációban történő alkalmazását jelenti, a terápiás irányelvek által meghatározott lépcsők szerint.

Jelentősebb anyagcsere károsodás esetén ( $HbA1c > 8,0-9,0\%$ ) nem-inzulintermesztető antidiabetikum-kombináció ajánlott, míg  $HbA1c > 9,0\%$  esetén orális és/vagy parenterális vércukorcsökkentőket tartalmazó hármas kombináció és/vagy inzulin alkalmazása célszerű. Kifejezett katabolikus tünetek esetén inzulinkezelés ( $\pm$ metformin) javasolt.

A 2-es típusú diabetes mellitus elsőként választandó vércukorcsökkentő gyógyszerként metformint kell alkalmazni, ellenjavallat/intolerancia hiányában. (A) Elsőként javasoltak az SGLT-2-gátlók és a GLP-1-RA-k is, metformin-intolerancia vagy -kontraindikáció esetén. (A)

2-es típusú diabéteszben a GLP-1-RA terápia preferálandó az inzulinkezeléssel szemben, ha a beteg körülményeinek mérlegelése nyomán a GLP-1-RA készítményre épített terápiás rezsím ténylegesen megvalósítható. (A)

Inzulinkezelésben részesülő 2-es típusú cukorbeteg esetében az inzulinterápia intenzifikálása helyett GLP-1-RA és/vagy SGLT-2-gátló készítménnyel történő kombinációja javasolt, ha azt a társuló körülmények (anyagcserehelyzet, kardiovaszkuláris/renális kockázat, testsúlyfelesleg, hypoglykaemia-kockázat) indokolják. (A)

### 2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban (EÜ70 1. emelt indikációs ponton) jelenleg is több terápiás alternatíva érhető el a támogatotti körben: DPP-4 gátlók és ezek metformin kombinációi (vildagliptin, szitagliptin, linagliptin, alogliptin, szaxagliptin); SGLT-2 gátlók és ezek metformin kombinációi (dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin), DPP4/SGLT2-gátló kombinációk: szitagliptin/ertugliflozin; A GLP-1-receptor agonista (GLP-1-RA) készítmény csoport hatóanyagai: szemaglutid, exenatid, liraglutid, lixiszenatid, dulaglutid. Továbbá ezek inzulinnal kombinációi: insulin glargine-lixisenatid, degludek inzulin-liraglutid.

## 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a szemaglutid kezelés a komparátor terápia.

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

A Kérelmező előző beadvány értékeléséhez küldött válaszlevelében (2024.03.11) indokolta a komparátorválasztást.

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

#### 4.1. Relatív hatásosság

A SURPASS-2 (NCT03987919) egy nyílt, 40 hetes, parallel elrendezésű, randomizált, aktív kontrollos, fázis III-as vizsgálat volt, melyben 1879 beteget randomizáltak 1:1:1:1 arányban az 5 mg, 10 mg vagy 15 mg dóziszú tirzepatid vagy 1 mg dóziszú szemaglutid karra. A résztvevők  $\geq 1500$  mg metformin háttérterápiában részesültek. A kiinduláskor az átlagos glikált

hemoglobinszint (HbA1c) 8,28%, az átlagéletkor 56,6 év, az átlagsúly pedig 93,7 kg volt. Az elsődleges végpont a HbA1c szint változása volt a kiindulási értéktől 40 hétig.

A HbA1c szint *becsült átlagos változása a kiindulási értékhez képest -2,09 százalékpont volt az 5 mg tirzepatiddal, -2,37 százalékpont a 10 mg tirzepatiddal és -2,46 százalékpont volt a 15 mg tirzepatiddal, míg -1,86 százalékpont volt a szemaglutiddal. Az 5 mg tirzepatid vs. szemaglutid becsült különbsége -0,23 százalékpont (95% CI, -0,36-0,10; P<0,01), a 10 mg tirzepatid vs. szemaglutid becsült különbsége -0,51 százalékpont (95% CI, -0,64-0,38; P<0,001), illetve a 15 mg tirzepatid vs. szemaglutid becsült különbsége -0,60 százalékpont (95% CI, -0,73-0,47; P<0,001) volt.*

A testtömeg tirzepatiddal történő csökkenése dóziszfüggő volt. 40 hét alatt a testtömeg átlagos csökkenése az 5 mg, 10 mg és 15 mg dózisu tirzepatiddal -7,8 kg, -10,3 kg és -12,4 kg volt, a szemaglutiddal elért -6,2 kg-hoz képest. A tirzepatid minden dózisban szignifikánsan hatásosabb volt a szemaglutidnál, a becsült kezelési különbség -1,7 kg (95% CI, -2,6-0,7) volt az 5 mg-os dózisu tirzepatiddal, -4,1 kg (95% CI, -5,0-3,2) a 10 mg-os dózisu tirzepatiddal és -6,2 kg (95% CI, -7,1-5,3) a 15 mg-os dózisu tirzepatiddal (P<0,001 minden összehasonlításnál).

A vizsgálatban a 2-es típusú cukorbetegség körében a tirzepatid mindhárom dózis esetén superior HbA1c-szint- és testtömegcsökkenést eredményezett, az injektábilis 1 mg szemaglutidhoz képest (p<0,001) (Frías et al, 2021).

Az 1 mg szemaglutiddal kezelt betegek 81,1%-os arányához szemben a tirzepatiddal kezelt betegek 85,5-92,2%-a érte el az irányelvek által ajánlott HbA1c<7,0% célértéket (p≤0,05). A tirzepatiddal kezelt betegek jelentősen nagyobb arányban érték el a normoglykaemiát az 1 mg szemaglutiddal kezelt betegekkel összehasonlítva (29,3–50,9%, illetve 19,7%; p<0,001).

A tirzepatiddal kezelt csoportokban több beteg érte el a testsúlycsökkenési célértékeket az 1 mg szemaglutiddal kezelt csoporttal összehasonlítva: ≥5%: (68,6–86,2% vs 58,4%; p≤0,01), ≥10%: (35,8–64,9% vs 25,3%; p<0,001), illetve ≥15%: (15,2–39,9% vs 8,7%; p≤0,01).

### Biztonságossági profil

A tirzepatidnak a SURPASS vizsgálatokban igazolt biztonságossági profilja konzisztensnek mutatkozott, és hasonló volt a GLP-1-RA-k ismert biztonságossági profiljához.

A vizsgálatok során a leggyakoribb kezeléssel összefüggő nemkívánatos események gasztrointesztinális mellékhatások voltak (pl. hányinger, hányás, hasmenés). Ezen nemkívánatos események többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, és az incidenciájuk a dóziseszkaláció időszakában volt magasabb, majd idővel csökkent.

Összességében a tirzepatid-kezelés esetén a súlyos hypoglykaemia incidenciája annak ellenére alacsony volt, hogy a kezelés jelentős hatást gyakorolt a glykaemiás kontrollra. A klinikailag szignifikáns hypoglykaemia aránya magasabb volt, amikor a tirzepatidot glargin inzulinnal vagy szulfanilureával együtt alkalmazták; ez összecseng a szakirodalom GLP-1-RA-kra vonatkozó eredményeivel.

### Kardiovaszkuláris és renális biztonságosság és kemény végpontú vizsgálat (CVOT)

A SURPASS-4 vizsgálat magas kardiovaszkuláris kockázatú 2-es típusú cukorbetegség körében végzett előre meghatározott kardiovaszkuláris biztonságossági elemzésében 109 beteg szenvedett el ≥1 jelentős nemkívánatos kardiovaszkuláris eseményt (MACE-4: kardiovaszkuláris halál, myokardiális infarktus, stroke és angina miatti hospitalizáció). A 104 hetes kezelés során nem volt arra utaló evidencia, hogy a tirzepatid növelte volna a

kardiovaszkuláris kockázatot a glargin inzulinhoz képest (relatív hazard [HR] [95% konfidenciaintervallum (CI)] 0,74 [0,51, 1,08]).

A SURPASS-4 vizsgálat és további kardiovaszkuláris metaanalízis eredményei, melyek szerint a tirzepatid mellett nem volt megfigyelhető emelkedett kardiovaszkuláris kockázat, összhangban voltak a SURPASS 1-5 vizsgálatok eredményeivel a kardiovaszkuláris kockázati tényezők változását illetően. A tirzepatid klinikai fejlesztési programjában a kardiovaszkuláris kockázati tényezők (pl. szérumlipid, vérnyomás) megfigyelt változásai a kardiovaszkuláris kockázat lehetséges csökkenésére utalhatnak. A szérumlipid- és vérnyomás-értékek tirzepatid-kezelés mellett mutatott javulása gyakran jelentősebb volt, mint a komparátorok, pl. az 1 mg szemaglutid esetén megfigyelt javulás.

A tirzepatid lehetséges kardiovaszkuláris kockázatsökkentő hatását 2-es típusú cukorbetegekben a jelenleg folyamatban lévő SURPASS-CVOT vizsgálat értékeli (melyben 17 magyarországi centrum is részt vesz), amely a tirzepatidot az 1,5 mg dulaglutiddal hasonlítja össze, és további adatokat fog szolgáltatni a tirzepatid *kardiovaszkuláris kimenetelekre* gyakorolt hatásával kapcsolatban. Eredmény 2025 második felében várható.

### **Tirzepatid indirekt összehasonlítások**

A tirzepatid és a GLP-1-RA-k relatív hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó közvetlen összehasonlító vizsgálatból származó adatok hiányában indirekt összehasonlításokat (*Indirect Treatment Comparisons, ITC*) végeztek. Abban az esetben, amikor egy szerből több dózis is elérhető, ezek az elemzések lehetőséget adnak az egyes dózisok szerinti hatékonyság összehasonlító értékelésére. Korrigált közvetett összehasonlításokat (Adjusted Indirect Comparisons, AIC) végeztek az 5, 10 és 15 mg tirzepatid és 0,5 mg szemaglutid között a SURPASS-2 és SUSTAIN-7 vizsgálatok adatait felhasználva a Bucher-módszer szerint, a közös összehasonlító karhoz (1 mg szemaglutid) viszonyítva. Az AIC-k alapján a tirzepatid összes dózisa statisztikailag szignifikánsan nagyobb csökkenést mutatott a kiindulási értékről a 40. hétig, a HbA1c, a testtömeg, a BMI és a triglicerid vonatkozásában, mint a 0,5 mg-os szemaglutid ( $p < 0,001$ ) (Osumili és mtsai. 2024). Szignifikánsan több tirzepatiddal kezelt beteg (minden dózisban) érte el a HbA1c és a súlycsökkentési végpontokat, mint a 0,5 mg-os szemaglutiddal kezelték. A tirzepatid kedvezőbb biztonsági profilt mutatott az elemzett CV biomarkerek többségénél, és hasonló biztonsági profilt mutatott a mellékhatások tekintetében, jóllehet relatív különbségek voltak a SAE-k és a 10 és 15 mg-os TZP dózisok esetében a nemkívánatos események miatti terápia megszakítás esetén.

Egy másik ITC-ben, amely a SURPASS-2 és a SUSTAIN-FORTE adatain alapult: a tirzepatid 10 és 15 mg szignifikánsan nagyobb HbA1c- és testsúly csökkenést eredményez a szemaglutid 2 mg-os dóziséval szemben, és hasonló a csökkenés a két említett végponton a tirzepatid legkisebb fenntartó 5 mg-os dózisa és a szemaglutid legmagasabb, és hazánkban nem elérhető 2 mg-os dózisa esetében. (Vadher et al, 2022).

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatban továbbá indirekt összehasonlításban a HbA1c- és testtömeg csökkenése végpontokban a tirzepatiddal szignifikáns mértékű csökkenés igazolódott a szemaglutid kezeléssel szemben.

### 5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés került benyújtásra, mely a PRIME T2D betegszintű szimulációs modell adaptálásával készült. A Kérelmező nem járult hozzá a benyújtott elemzés további részeinek publikálásához.

## 6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

A Kérelmező nem járult hozzá a publikáláshoz.

### 7. A benyújtott elemzés limitációi

#### 7.1. Orvosszakmai limitációk

A hosszabb távú adatok a vércukorcsökkentést illetően jelenleg még korlátozottak, ami fontos szempont egy olyan krónikus állapot esetében, mint a T2DM. A SURPASS-4-ből származó betegek egy kiválasztott csoportjának hosszabb nyomon követése azt mutatta, hogy a 104. héten a glikémiás kontroll és a testsúlycsökkenés javulása fennmaradt.

A tirzepatiddal BMI <25 kg/m<sup>2</sup>-vel rendelkező betegek esetében korlátozott adatok állnak rendelkezésre. A SURPASS-1 és 5 vizsgálat végén a BMI ≤18,5 kg/m<sup>2</sup> -vel rendelkező betegek száma alacsony volt, ami megnyugtató. Néhány betegnél azonban nemkívánatos hatásként jelentkezhethet a testsúlycsökkenés.

Az indirekt összehasonlításokkal kapcsolatban azonosított limitáció:

- A két vizsgálat (SURPASS-2 és SUSTAIN FORTE) heterogén az elrendeződés tekintetében (nyílt, illetve dupla-vak).

A tirzepatid a klinikailag releváns morbiditási és mortalitási végpontokra gyakorolt hatásosságáról a 2025 második felében befejeződő CVOT vizsgálat szolgáltat majd bizonyítékokat.

### 8. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE 2023.10.25-én kiadott állásfoglalása alapján a tirzepatid a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére a diéta és a testmozgás mellett felnőtteknél *csak akkor ajánlott, ha a cukorbetegség nem megfelelően kontrollált*, és:

- a metforminnal és 2 másik szájon át szedhető antidiabetikummal végzett hármas terápia hatástalan, nem tolerálható vagy ellenjavallt, és
- 35 kg/m<sup>2</sup> vagy annál magasabb testtömegindexszel (BMI) és az elhízáshoz kapcsolódó specifikus pszichológiai vagy egyéb egészségügyi problémákkal, vagy
- 35 kg/m<sup>2</sup> alatti BMI-vel rendelkeznek, és:
  - az inzulinterápia jelentős foglalkozási következményekkel járna, vagy
  - a testtömegcsökkentés más jelentős, az elhízással kapcsolatos szövődményekre lenne jótékony hatással.

A skót SMC 2024.03.08-án kelt állásfoglalása szerint a tirzepatid hasonlóan a korábban befogadott GLP-1 RA készítményekhez korlátozással adható. (alkalmazási előírásban szereplő javallati körben). A monoterápiában történő alkalmazását nem támogatja.

A francia HAS 2024. július 17-én kelt állásfoglalása kedvező volt az alábbi javallati körben:

„olyan felnőttek kezelésére, akik nem kontrollált 2-es típusú cukorbetegség kezelésére, a diéta és a testmozgás kiegészítéseként továbbá: - metforminnal való kettős terápiaként, - hármas terápiaként metforminnal és szulfonilureával, - metforminnal és bazális inzulinnal végzett hármas terápiaként” ajánlja. Ugyanekkor kedvezőtlen véleményt kapott a visszatérítésre vonatkozóan az MA indikáció által lefedett egyéb javallati körben.

Az amerikai ICER-REVIEW 2022. február 25-én kiadott értékelése a többletelőny mértékére vonatkozóan a következőket állapította meg: tirzepatid vs háttérterápiák **B+** (incremental or better); tirzepatid vs injekciós szemaglutid **C+** (comparable or incremental net health benefits); tirzepatid vs empagliflozin **C++** (comparable or better).

#### 9. Konklúzió

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a tirzepatid klinikai többletelőnye igazolt a klinikailag releváns HbA1c és testtömeg csökkenése végpontokban a komparátor szemaglutid kezeléssel szemben. Mindezeket magas evidencia szintű és alacsony torzítási kockázattal jellemezhető klinikai vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok, valamint közepes evidencia szintű, indirekt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A továbbiak publikálásához a Kérelmező nem járult hozzá.