

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Rybelsus 3 mg tabletta, 30x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett készítmény emelt, indikációhoz kötött támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton:

EÜ70 1.

„Támogatott indikációk: Dokumentált 2-es típusú cukorbetegségben, amennyiben életmód-terápia és metformin-kezelés legalább 3 hónapig tartó alkalmazása ellenére a megfelelő szénhidrátanyagcsere-helyzet ($HbA_{1c} < 7$) 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 A10BJ06 ATC-kódú **szemaglutid**, mely jelenleg támogatott emelt, indikációhoz kötött támogatási kategóriában. Az EÜ70 1. ponton a szemaglutid parenterális készítménye érhető el támogatással jelenleg.

A Rybelsus 3 mg tabletta, 30x alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„Rybelsus a glykaemiás kontroll javítására, a diéta és a testmozgás kiegészítéseként, a nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott

- monoterápiaként alkalmazva, amikor a metformin alkalmazását intolerancia vagy ellenjavallat miatt nem tartják megfelelőnek*
- a cukorbetegség kezelésére való más gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva.*

A kombinációban történő alkalmazásával kapcsolatos klinikai vizsgálati eredményeket, valamint a glykaemiás kontrollra és a cardiovascularis eseményekre vonatkozó hatásával, továbbá a vizsgált populációval kapcsolatos adatokat lásd a 4.4, a 4.5 és az 5.1 pontban.”

A Kérelmező 2020. augusztus 10-én módosított egészség-gazdaságtani elemzéseket juttatott el a Technológia-értékelő Főosztályhoz, melyben megváltoztatta az orális szemaglutid kezelés árát. Az elemzést a Főosztály elfogadta, és ez alapján elkészítette szakvéleményét a 2020. augusztus 18-i véleményezési határidővel.

A Kérelmező a 2020. augusztus 14-i személyes konzultációt követően 2020. szeptember 21-én egy újabb, módosított egészség-gazdaságtani elemzést (továbbiakban „módosított elemzés”) juttatott el a Technológia-értékelő Főosztályhoz, mely egy költség-hasznossági típusú elemzés hazai adaptációja. A módosított elemzést a Főosztály szintén elfogadta, és

annak tartalmával kiegészíti az eredetileg megküldött anyagok alapján kialakított szakvéleményének egészség-gazdaságtani fejezeteit.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

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.

A kérelmezett EÜ70 1. indikációs ponton a metformin/szulfanilurea kezelés mellé alkalmazható készítmények támogatottak (1. táblázat).

1. táblázat: Az EÜ70 1. ponton támogatott hatóanyagok

ATC csoport*	hatóanyagcsoport	hatóanyagok
A10AE	hosszú hatású inzulin analóg + GLP-1 analóg	glargin inzulin + lixiszenatid degludek inzulin + liraglutid
A10BD	kombinációk: metformin + tiazolidindion / DPP-4-gátló / SGLT-1-gátló	metformin + pioglitazon metformin + szitagliptin / vildagliptin / alogliptin / szaxagliptin / linagliptin / alogliptin metformin + dapagliflozin / empagliflozin / ertugliflozin
A10BG	tiazolidindion	pioglitazon
A10BH	DPP-4-gátlók	szitagliptin, vildagliptin, szaxagliptin, alogliptin, linagliptin
A10BJ	GLP-1 analógok	szemaglutid, exenatid, liraglutid, lixiszenatid, dulaglutid
A10BK	SGLT2-gátlók	ertugliflozin, dapagliflozin, empagliflozin

*WHO ATC besorolás szerint, DPP-4: dipeptil-peptidáz-4, GLP-1-analóg: glükagonszerű peptid-1-analóg, SGLT2: nátrium-glükóz kotranszporter-2

A kérelmezett indikációs ponton jelenleg is több terápiás alternatíva érhető el, köztük GLP-1-analóg készítmények is. A kérelmezett készítmény az első szájon át alkalmazható GLP-1-analóg készítmény.

A megjelölt indikációban számos terápiás alternatíva érhető el. Az új készítmény által hosszútávon nyújtott többlet egészség-nyereség mértéke nem világos, komparátor kezelési stratégiánként eltérő.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező mind a költség-eredményességi, mind pedig a módosított, költséghasznossági típusú egészség-gazdaságtani elemzésben a szubkután beviteli formájú liraglutid és a szájon át alkalmazandó empagliflozin, szitagliptin készítményekkel szemben hasonlította össze a per os alkalmazandó szemaglutidot.

A TéF kiegészítése szerint a Kérelmező által választott komparátorok részét képezik a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével meghatározható lehetséges komparátoroknak. Ugyanakkor kiemelendő, hogy a választott

komparátorok között nem szerepelnek a legolcsóbb alkalmazható terápiák, valamint nem került bemutatásra a különböző kezelési stratégiák (kettős / hármas kombinációs kezelésekhez) költséghatékonyága.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A terápia nem kuratív. A per os szemaglutid kezelés a glikémiás kontrollt javítja.

A per os szemaglutid hatásosságát és biztonságosságát a PIONEER klinikai programban értékelték. A glikémiás hatásosságot jellemző elsődleges végpont eredményeit (26. hét) mutatja az alábbi táblázat az aktív komparátorral szemben végzett vizsgálatok esetében.

2. táblázat: A PIONEER klinikai program aktív komparátorral szemben végzett vizsgálatainak eredményei

Vizsgálat neve	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	a HbA1c (%) vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képesti változásának eltérése a komparátorhoz viszonyítva		
				26. hét	52. hét	78. hét
PIONEER 2 (Rodbard, 2019)	T2DM, metformin alapterápia	szemaglutid 14 mg	empaglifozin	-0,4 (-0,6 - -0,3) P<0,0001	-0,4 (-0,5 - -0,3) P<0,0001	
PIONEER 3 (Rosentsock, 2019)	T2DM, metformin / metformin+ SU	szemaglutid 14 mg	szitagliptin	-0,5 (-0,6 - -0,4) p<0,001	-0,5 (-0,6 - -0,3) P<0,001	-0,4 (-0,6 - -0,3) P<0,001
PIONEER 4 (Pratley, 2019)	T2DM, metformin / metformin + SGLT2-gátló alapterápia	szemaglutid 14 mg	liraglutid	-0,1 (-0,3 - 0,0) p>0,05	-0,3 (-0,5 - -0,1) p<0,05	
PIONEER 7 (Pieber, 2019)	T2DM, metformin + SGLT2-gátló + SU / tiazilidindion	szemaglutid flexibilis dózis	szitagliptin		-0,7* (-0,9 - -0,5) p<0,0001	

*másodlagos végpont

Forrás: a szemaglutid klinikai vizsgálatai alapján a Téf saját szerkesztése

A kardiovaszkuláris kockázatra gyakorolt hatásosságot elemző PIONEER 6 vizsgálat elsődleges végpontjának eredményei a következők:

Az elsődleges végpont a randomizálástól az első jelentős nemkívánatos kardiovaszkuláris eseményig (MACE – major adverse cardiovascular events): cardiovascularis elhalálozásig, nem fatális myocardialis infarctusig vagy nem fatális stroke-ig eltelt idő volt. Az első MACE teljes száma 137 volt. A szemaglutid karon a betegek 3,8%-ánál, a placebo karon a betegek

4,8%-ánál következett be az első MACE. Az esemény bekövetkezéséig eltelt idő elemzése alapján a relatív hazard 0,79 volt (CI95%: 0,57 - 1,11).

4.2.Orvosszakmai evidenciák értékelése

A szemaglutid hatásosságát több fázis 3 vizsgálatban elemezték. A po. szemaglutid hatásossága igazolódott placebóval szemben, különböző háttérterápiák mellett a glikémiás hatásosságot elemző végpontok esetében. A szemaglutid statisztikailag szignifikáns előnye igazolódott a glikémiás hatásosságot elemző HbA1c változása elsődleges végponton a szitagliptinnel, liraglutiddal és empaglifozinnal szemben.

Egy vizsgálatban (PIONEER 6) elemezték a kardiovaszkuláris kimeneteket. Az eredmények alapján teljesült a placebo kezeléshez viszonyított kardiovaszkuláris kockázat non-inferioritás feltétele. Nem igazolódott a kardiovaszkuláris kockázat superioritásra vonatkozó hipotézise.

Az ADA 2020-as irányelve a T2DM gyógyszeres kezelésére vonatkozó ajánlásaiban szerepelnek a GLP-1 receptor agonisták (A, B). A ESC/EASD 2019-es irányelve javasolja a GLP-1 receptor agonisták alkalmazását (IA). Az ADA/EASD irányelv 2019-es frissítése javasolja a GLP-1 receptor agonisták alkalmazását.

4.3.Orvosszakmai limitációk, valamint az elemzés alapját képező hatásossági adatok, a kérelmezett indikáció és a hazai finanszírozási környezet koherenciájának bemutatása

Nem áll rendelkezésre kardiovaszkuláris / kemény végpontokat értékelő, aktív kontroll karral szemben végzett vizsgálat.

A PIONEER 6 vizsgálatban nem igazolódott statisztikailag szignifikáns kardiovaszkuláris kockázat csökkenés. Bizonytalan, hogy a szájon át alkalmazott szemaglutid expozíció elégséges-e a kardiovaszkuláris hatások kifejeződéséhez, valamint kérdéses, hogy a sc. szemaglutid eredményei extrapolálhatóak-e ebben a tekintetben.

Bár a Rybelsus alkalmazási előírása lehetővé teszi a per os szemaglutid monoterápiaként történő alkalmazását, a hazai finanszírozási rendben, a kérelmezett indikációs pont értelmében a szemaglutid kizárólag kombinációs kezelések részeként alkalmazható.

Az eredetileg benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapját olyan eredményességi mutatók képezik, melyek egy részének esetében nem készült statisztikai hipotézis-vizsgálat.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1.Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hatékonysági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az orális szemaglutid terápia két hatáserevése és rugalmas dózírozása alapesetben empagliflozin, szitagliptin, liraglutid terápiákkal kerül összevetésre a PIONEER klinikai fejlesztési programnak megfelelő betegpopulációban. A mind az eredeti, mind a módosított gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-

gazdaságtani számítás hazai körülményekre adaptált változata. Az alapesetben benyújtott elemzés 1 éves időtávval számol és nem vesz figyelembe betegjellemzőket, míg a módosított elemzés 50 éves időtávval számol és a PIONEER klinikai fejlesztési program populációjára reprezentatív.

5.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak (az egyes végpontokat elérő beteg hányadát mutató) inputja a PIONEER vizsgálatokból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok szekunder adatforrásból származnak. A módosított elemzés az egyes köztes végpontokon a PIONEER klinikai programban felmért változásokra alapul, és ezeket extrapolálja az IQVIA Core Diabetes Model segítségével. Az egységköltségek hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által eredetileg készített egészség-gazdaságtani elemzés 1 éves időtávon az orális szemaglutid monoterápia esetében többlet-egészségnyereséget, azaz alacsonyabb minimálisan szükséges kezelendő betegszámot vár a komparátor eljárások mindegyikéhez képest, melyet a végpont eléréséhez minimálisan szükséges betegszámon keresztül számszerűsít. A Kérelmező elemzése alapján, szintén egy éves időtávon a szemaglutid esetében többlet-költségeket számszerűsít az empagliflozinnal (XXX Ft) és a szitagliptinnel (XXX Ft) szemben, míg a klinikai vizsgálatban felmért adagolás mellett költség-megtakarítást vár a liraglutiddal (XXX Ft) szemben.

A módosított elemzés konklúzióit tekintve az eredetivel koherens, a bemutatott eredmények alapján az orális szemaglutid kezeléssel 50 éves időtávon többlet-egészségnyereség várható (empagliflozinnal szemben 0,10 QALY; szitagliptinnel szemben 0,17 QALY; liraglutiddal szemben 0,08 QALY), az empagliflozinnal és a szitagliptinnel szemben többlet-költségek (rendre XXX Ft, illetve XXX Ft), a liraglutid 1.8 mg-os napi dóziséval szemben költség-megtakarítás mellett (XXX Ft). Ennek megfelelően az orális szemaglutid kezelés inkrementális költséghatékonysági hányados értéke az empagliflozinnal szemben XXX Ft/QALY, szitagliptinnel szemben XXX Ft/QALY, liraglutiddal szemben XXX Ft / QALY.

5.4.Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy az eredeti elemzés típusa nem feleltethető meg az egészség-gazdaságtani irányelvben preferált költség-hasznossági elemzésnek. Ennek hiányában a PIONEER vizsgálatok végpontjain felvett eredmények hasznosságra gyakorolt hatása, illetve ezen felül a cukorbetegség szövődményeinek hatása az egészségnyereség, illetve a költségek tekintetében nem számszerűsíthető, valamint az elemzés során csak korlátozottan alkalmazható a költséghatékonysági küszöbértékhez kapcsolódó döntési szabály. A Kérelmező által elkészített módosított elemzés ezt a limitációt megfelelően kezeli.

Az eredetileg benyújtott gazdasági elemzésben eredményesség-mutatóként használt minimálisan kezelendő betegszám az abszolút kockázatsökkenés mutatószáma, mely nem veszi figyelembe az eltérő követési időket, és nem informatív a relatív kockázat változására

nézve. A gazdasági elemzésben felhasznált mutatók esetén statisztikai hipotézisvizsgálat csak részben történt.

Az egészség-gazdaságtani elemzésben számszerűsített többlet-egészségnyereség jelentőségét árnyalja, hogy a PIONEER-6 klinikai vizsgálatban az orális szemaglutid kezelés melletti kardiovaszkuláris rizikó csak számszerűen különbözött a placebo kezelés mellett várhatótól, statisztikailag szignifikáns szuperioritás nem volt igazolható (HR=0,79, CI95%: 0,57-1,11).

A gazdasági elemzésben felhasznált komparátor eljárások mindegyike esetén elérhető információ közelmúltbeli, vagy jelenleg is hatályos támogatásvolumen-szerződésről. Ezek bizonytalan mértékben, de a finanszírozó számára megismerhető módon befolyásolhatják az empagliflozin, szitagliptin, liraglutid ténylegesárszintjeit, így a várható többletköltségeket is.

Amennyiben a liraglutid adagolása nem a PIONEER 4 klinikai vizsgálatban előírtan (1,8 mg / nap), hanem a gyógyszerkészítmény alkalmazási előírásában szereplő módon alakul, úgy a Kérelmező által bemutatott megtakarítás sem realizálható, helyette valószínűleg többletköltségek várhatóak.

A módosított elemzésben a Kérelmező nem készített érzékenységelemzéseket a készítmény költséghatékonyságát számszerűsíthető módon befolyásoló paraméterekre vonatkozóan.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1.Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére epidemiológiai megközelítést alkalmaz. Ez alapján a teljes kezelt betegszám a szemaglutid mono- és kombinációs terápiák esetében (figyelembe véve a vonalbeliség és a befogadástól eltelt idő függvényében 0,05%-1,20% közé várt piaci részesedést) az 1., 2., és 3. év végére 1'239, 1'667, 2'832 főre tehető; a teljes kezelésbe vonható betegszám 213 180 fő.

6.2.Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésében az orális szemaglutid támogatási intenzitást is figyelembe vevő kiszerelésenkénti ára XXX Ft, napi terápiás költsége XXX Ft. Az empagliflozin esetén ugyanezen árszintek XXX Ft, XXX Ft, szitagliptin esetén XXX Ft, XXX Ft, a liraglutid (1,2 mg) esetén XXX Ft, XXX Ft voltak. A költségvetési hatás számításakor a Kérelmező figyelembe vette az egyes hatóanyagpiacokon alkalmazott költség-kontroll technikák (fixesítés) hatásait is. A Kérelmező által kalkulált terápiás költségek csak a kérelmezett támogatási technika mellett várható, finanszírozó számára releváns támogatási összeget (tehát a beteg által fizetendő önrészt nem) vették figyelembe.

Teljes adherencia mellett a várható, finanszírozó számára jelentkező éves kezelési költség szemaglutid alkalmazása esetén XXX Ft, empagliflozin terápia alkalmazása esetén XXX Ft, szitagliptin monoterápia esetén XXX Ft, míg liraglutid (1,2 mg) kezelés esetén XXX Ft.

6.3.Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a szemaglutid monoterápia és kombinációs terápiák összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX és XXX Ft a befogadó döntést

várható 1., 2., 3. évben. A komparátor eljárások költségeit és a piaci átrendeződést is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás rendre XXX, XXX és XXX millió Ft.

7. Nemzetközi kitekintés

A 2020-10-09-i keresés alapján a NICE, CADTH, HAS, IQWiG, és AIHTA nemzetközi technológia-értékelő irodák esetében nem volt azonosítható a szájon át alkalmazandó szemaglutidra vonatkozó technológia-értékelés.

Az NCPE teljes HTA-ra javasolta, jelenleg a Kérelmező beadványára vár. Az SMC kombinációs terápia részeként, korlátozásokkal ajánlja a Rybelsust.

8. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával összességében hasonló mértékű egészségnyereség várható, mint az empagliflozin, szitagliptin, liraglutid kezelések esetén. A per os szemaglutid terápia alkalmazásával az elemzésben bemutatott árszintek és az alkalmazási előírásnak megfelelő adagolás mellett többletköltségek várhatóak a komparátor kezelésekkel szemben. Az orális szemaglutid kezelés hazai körülmények között valószínűleg költséghatékony, ugyanakkor a rendelkezésre álló, a cukorbetegség progresszióját leíró köztes végpontokra és a kardiovaszkuláris rizikóra vonatkozó klinikai evidenciák alapján a várt többlet-egészségnyereség mértéke csak a kérelmezett betegkör egyes alpopulációiban tekinthető megalapozottnak.

Befogadó döntés esetén javasolt kockázatmegosztási megállapodással a támogatási feltételek szegmentálása a kérelmezett indikáción belül (például kardiovaszkuláris rizikó, terápiaváltás mentén) képzett alcsoportoknak megfelelően.

Az orális szemaglutid kezelés a kapcsolódó gyógyszerköltségek komparátor eljárások szintjére, vagy annál alacsonyabb szintre történő mérséklésével, a jelenleg rendelkezésre álló evidenciák alapján választékbővítő lehet a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében.