

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Rinvoq 15 mg retard tabletta, 4x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A Kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő, **létesítésre javasolt** indikációs ponton:

„A Rinvoq a közepesen súlyos, súlyos atópiás dermatitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb serdülőknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges.”

A készítmény hatóanyaga, az **L04AA44** ATC-kódú **upadacitinib**, jelenleg a 9/1993 (IV.2.) NM rendelet 6/a1 pontja alapján tételes támogatásban részesül rheumatoid arthritis indikációban.

A **Rinvoq 15 mg retard tabletta, 4x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Rheumatoid arthritis

A RINVOQ a közepesen súlyos és súlyos aktív rheumatoid arthritis kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerre (DMARD). A RINVOQ alkalmazható monoterápiaként vagy metotrexáttal kombinációban is.

Arthritis psoriatica

A RINVOQ aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerre (DMARD). A RINVOQ alkalmazható monoterápiaként vagy metotrexáttal kombinációban is.

Spondylitis ankylopoetica

A RINVOQ aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos terápiára.

Atópiás dermatitis

A RINVOQ a közepesen súlyos, súlyos atópiás dermatitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb serdülőknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
közepesen súlyos vagy súlyos atópiás dermatitisben szenvedő, 12 évnél idősebb betegek, akiket szisztémás kezelésre jelöltek	upadacitinib monoterápia	placebo	kompozit végpont: legalább 75%-os EASI javulást és vIGA-AD választ elérő betegek aránya a 16. héten

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Nemzetközi szakmai ajánlások alapján az atópiás dermatitisben szenvedő és szisztémás kezelésre jelölt betegek esetében az elsőként választandó kezelés a ciklosporin terápia. A ciklosporin kezelés sikertelensége vagy kontraindikációja esetén az irányelvek az „off-label” azatioprin, metotrexát, mikofenolát terápiákat, illetve alternatív lehetőségként az indikációban törzskönyvezett dupilumab és a szintén „off-label” rituximab, mepolizumab, omalizumab, ustekinumab terápiákat említik.

Gyermekek és serdülők esetén a szisztémás kezelésre ajánlott ciklosporin, metotrexát, azatioprin és mikofenolát mofetil hatóanyagok „off-label” terápiának számítanak. Az irányelvek alternatív lehetőségként említik az indikációban engedélyezett dupilumab terápiát.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Magyarországon az atópiás dermatitis egyéb terápiára dokumentáltan rezisztens súlyos eseteiben (Eü.90. 14/a) a ciklosporin terápia támogatott. Az elmúlt évek terápiás tapasztalatai alapján hazánkban a ciklosporinnal sikertelenül kezelt, vagy arra intoleráns betegek alternatív kezelésként az „off-label” alkalmazott mikofenolát, metotrexát, azatioprin és omalizumab terápiákban részesültek. Hazai érvényes szakmai irányelv és finanszírozási algoritmus jelenleg nem áll rendelkezésre.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező elemzésében a dupilumab terápiát jelölte komparátornak.

A komparátorválasztás nem megfelelő, mivel a dupilumab jelenleg nem részesül támogatásban.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

Az upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát 3, fázis III-as, randomizált, kettősvak, multicentrikus, placebo kontrollált vizsgálatban értékelték, összesen 2584 beteg bevonásával (344 serdülő és 2240 felnőtt). Ezek a MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 és az AD UP vizsgálatok voltak. A résztvevők 16 hétig részesültek 15 mg vagy 30 mg upadacitinib, illetve placebo kezelésben. Az AD UP vizsgálatban párhuzamosan topikális kortikoszteroid kezelést is alkalmaztak. A kettősvak periódus után placebo karon lévő betegeket 1:1 arányban újra randomizálták a két upadacitinib kar egyikére, az eredetileg upadacitinibet kapók pedig folytatták a korábbi kezelést. A kiterjesztett szakasz a vizsgálat 260-ik hetéig tartott. Közös (kompozit) elsődleges végpontok voltak a legalább 75%-os EASI javulást és vIGA-AD választ (0/1 értéket és ≥ 2 pont javulás a kiindulási értékhez képest) elérő betegek aránya volt a 16. héten.

Az EASI 75-öt elérő betegek aránya mindegyik vizsgálatban szignifikánsan magasabb volt a 15 és 30 mg-os upadacitinib karokon, mint a placebo karon (rendre: MEASURE UP1 70% és 80% vs. 16%, MEASURE UP2 60% és 73% vs. 13%, AD UP 65% és 77% vs. 26%). A vIGA-AD választ elérők aránya szintén szignifikánsan magasabb volt placeboval szemben mindegyik vizsgálat esetén (MEASURE UP1 48% és 62% vs. 8%, MEASURE UP2 39% és 52% vs. 5%, AD UP 40% és 59% vs. 11%).

A vizsgálatokban az upadacitinib mindkét dózisa jól tolerálhatónak bizonyult, a súlyos nemkívánatos események incidenciája hasonló volt az egyes kezelési karokon.

Az életkor és a korábbi szisztémás kezelések száma alapján képzett alcsoportokban és a teljes populációban megfigyelt eredmények konzisztensnek bizonyultak.

4.2. Relatív hatásosság

A HEADS UP egy fázis III/b, multicentrikus, randomizált, kettősvak, aktív kontrollós vizsgálat volt, melyben az upadacitinib és a dupilumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze 692, közepesen súlyos vagy súlyos atópiás dermatitiszben szenvedő felnőtt körében, akik szisztémás kezelésre voltak jelölve. Az 1:1 arányban randomizált résztvevők napi 30 mg upadacitinib vagy két hetente adott 300 mg dupilumab kezelésben részesültek. Az elsődleges hatásossági végpont a legalább 75%-os EASI javulást elérő betegek aránya volt a 16. héten.

A teljes populációban szignifikánsan több beteg érte el az EASI 75-öt az upadacitinib karon, mint a dupilumab karon (71,0% vs. 61,1%; $p=0,006$). A vizsgálatban rangsorolt összes másodlagos végpont esetében szintén bizonyítást nyert az upadacitinib szuperioritása.

Hálózatos meta-analízis

A Kérelmező az upadacitinib és a dupilumab relatív hatásosságának értékelése céljából egy hálózatos meta-analízisből származó eredményeket is bemutatott. A kérelmezett indikáció és az NMA PICO struktúrája megfeleltethetők egymásnak. A bemutatott evidencia hálózat alapján a két hatóanyag összehasonlítása a placebo kontrollált MEASURE UP 1 és UP 2, illetve a szintén placebo kontrollált SOLO 1 és 2 vizsgálatok felhasználásával történt. A bevont vizsgálatok populációival kapcsolatban fel kell hívni a figyelmet, hogy a SOLO 1 és 2 vizsgálatokba kizárólag 18 évnél idősebb betegeket vontak be. Az NMA eredményei alapján a monoterápiában alkalmazott upadacitinib 30 mg-os és 15 mg-os dózisa szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult dupilumabbal szemben az IGA, EASI 75 és EASI 90 végpontok tekintetében. .

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az European Dermatology Forum (EDF) 2018-as ajánlásában mindössze említést tesz az upadacitinibről, mint vizsgálat alatt álló terápiás lehetőségről, ugyanakkor alkalmazásával kapcsolatban ajánlást nem fogalmaz meg.

Hazai érvényes szakmai irányelv nem áll rendelkezésre.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az upadacitinib terápia alapesetben dupilumab terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés két részből áll, az elsőben egy döntési fa alapján dől el, hogy mennyi páciens marad egy év után a szisztémás kezeléseken, míg a második egy Markov-modell mely 1 éves ciklusokban 50 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, MEASURE vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a placebot, az upadacitinib-el összevető MEASURE vizsgálatból illetve a placebot, a dupilumab-bal összevető SOLO vizsgálatból készített hálózatos meta-analízisből származnak, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, míg az erőforrás-felhasználási mintázatok forrása a klinikai vizsgálatok, illetve a NICE TA534 dokumentum. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az upadacitinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,21 QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a dupilumab komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 50 éves időtávon. Így az upadacitinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a jelenlegi irányelv által, az adott TEM-hez (0,01) elvárt egy főre jutó GDP 1,5-szerese. Az upadacitinib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása kizárólagosan a kedvezőbb egészségi állapotban eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a két vizsgált terápia akvizíciós költségeinek különbsége.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám az upadacitinib terápia esetében az 1., 2., 3. és 4. év végére 114, 143, 134 és 131 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az upadacitinib listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára a 15 mg-os hatáserősség esetében XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft, mely definíció szerint megegyezik az éves terápiás költséggel. A komparátor dupilumab listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, azonban ellenben a költséghatékonysági modellel, itt a Kérelmező az összes hazánkban atópiás dermatitis kezelésére javasolt készítményt figyelembe veszi.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, az upadacitinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. és 4. évben. A lehetséges komparátorok figyelembe vételével számított nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Kérelmező beadványában több ponton érvel a dupilumab, mint megfelelő komparátor mellett, számos analógiát feltételez a jelenlegi beadvány és a korábbi dupilumab befogadását célzó kérelmek között. A Technológia-értékelő Főosztály ugyanakkor felhívja a figyelmet több jelentős különbségre:

- a jelenlegi kérelem szisztémás kezelésre jelölt, 12 évnél idősebb betegek körében történő támogatás megszerzésére irányul, tehát a serdülő és felnőtt korcsoportot

- egyszerre célozza, illetve a korábban már szisztémásan kezelt betegek mellett magában foglalja a korábban szisztémás kezelésben még nem részesült betegeket is
- a dupilumab esetében a 12-18 éves (gyermek és serdülő), illetve a felnőtt (18 évnél idősebb) betegkörre külön kérelem érkezett
 - a dupilumab korábbi kérelme több szűkítési feltételt is megfogalmazott a 18 évnél idősebb betegkörben (elsősorban a korábban ciklosporinnal már kezelt betegeket célozta, illetve azokat, akiknél a ciklosporin kontraindikált volt)

Továbbá ki kell emelni, hogy a dupilumab jelenleg nem támogatott, kizárólag egyedi támogatás keretében férhető hozzá, így nem tekinthető megfelelő komparátornak.

Klinikai vizsgálatok:

- a vizsgálatokban megengedett volt a korábbi szisztémás kezelés, ugyanakkor nem érhető el információ arra vonatkozóan, hogy a bevont betegek pontosan milyen terápiákban részesültek
- Az upadacitinibet közvetlenül dupilumabbal összehasonlító vizsgálat (HEADS UP) esetében kizárólag 18 évnél idősebb betegeket vontak be.
- a szerzők állítása alapján az életkor és a korábbi szisztémás kezelések száma alapján képzett alcsoportokban és a teljes populációban megfigyelt eredmények konzisztensnek bizonyultak, ugyanakkor részletesen nem kerültek bemutatásra
- a vizsgálatok időtávja rövid, a biztonságosság tekintetében hosszabb távú eredmények szükségesek

Hálózatos meta-analízis

- a tanulmány szerzői azt a megállapítást tették, hogy a monoterápiát értékelő hálózatba bevont vizsgálatok a betegek átlagos életkorát tekintve nem tértek el egymástól lényegesen. Ugyanakkor fel kell hívni a figyelmet, hogy a dupilumab esetében a SOLO 1 és 2 vizsgálatokba kizárólag 18 évnél idősebb betegeket vontak be, továbbá az upadacitinib esetében a MEASURE UP 1 és 2 vizsgálatokba 12 évnél idősebb betegek vehettek részt. Ez utóbbi két tanulmányban a résztvevők 12-15%-a volt 18 évnél fiatalabb.
- az NMA nem tartalmaz sem a korábbi szisztémás kezelések száma, sem pedig életkor szerinti bontásban elvégzett alcsoport elemzést
- a Kérelmező által az elemzésben táblázatos formában bemutatott relatív hatásossági eredmények forrása nem tisztázott, mivel a hiánypótlás keretében megküldött hálózatos meta-analízisben az említett táblázatok eltérő adattartalommal szerepelnek. Az utólag megküldött, részletes elemzésben található adatok alapján eltérő következtetések vonhatók le az upadacitinib és a dupilumab relatív hatásosságára vonatkozóan, melyeket részletesen a vezetői összefoglaló 4.2 fejezetében ismertettünk

Egyéb:

A készítmény EMA által kiadott, publikus európai értékelő jelentésében (EPAR) külön tárgyalják a felnőtt és a gyermek/serdülő betegekre vonatkozó eredményeket, ugyanakkor a kérelemben a hatásossági és biztonságossági adatok nem kerültek bemutatásra korcsoport szerinti bontásban.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja a nem megfelelő komparátorválasztás, tekintve, hogy dupilumab hatóanyagú készítmények nem részesülnek rendszerszintű támogatásban.

Jelentős, nem számszerűsíthető limitáció, hogy az elérhető források alapján bizonytalanságot jelent a vizsgált és a kérelmezett indikáció betegpopulációjának megfeleltethetősége. Továbbá a hasznossági modellekhez és hasznossági értékekhez kapcsolódó háttérszámítások ismeretének hiányában a többlet-egészségnyereség tényleges mértéke nehezen megítélhető.

Számszerűsíthető, ugyanakkor nem jelentős limitációt jelent az elemzés időtávja, hiszen a modellezett 33 éves populáció hazai várható élettartama ennél kisebb, 42-43 év. Azonban, ahogyan azt a Kérelmező ezt egy szcenárió elemzésben be is mutatta rövidebb időtáv mellett is költséghatékony marad az upadacitinib.

8. Nemzetközi kitekintés

NICE: korábban már megkezdték az értékelést az indikációban, de felfüggesztették, mivel a terápiát az abrocitinibbel és a tralokinumabbal együtt szeretnék vizsgálni. Az első bizottsági ülés 2022. márciusban lesz.

SMC: az értékelés jelenleg folyamatban, adatot eddig nem közöltek.

IQWiG:

- Azon felnőtt nő betegek körében, akiknek a 30 mg-os dózis a megfelelő terápia, számottevő hozzáadott előnyt azonosítottak a dupilumabbal szemben
- Azon felnőtt férfi betegek körében, akiknek a 30 mg-os dózis a megfelelő terápia, jelentős hozzáadott előnyt azonosítottak a dupilumabbal szemben
- Azon felnőtt betegek körében, akiknek a 15 mg-os dózis a megfelelő terápia, hozzáadott előnyt nem volt azonosítható a dupilumabbal szemben
- Serdülők (12-17 év) körében nem azonosítottak hozzáadott előnyt a dupilumabbal szemben

HAS: az iroda értékelése alapján a terápia – kiemelve, hogy az indikációban a dupilumabhoz hasonló módon - ASMR III besorolást kapott, ami mérsékelt hozzáadott terápiás értéket

képvisel. Továbbá az iroda abban az esetben javasolja a támogatást, amennyiben a jelenleg elérhető szisztémás kezelések kontraindikáltak, vagy azokkal szemben intolerancia lép fel.

CADTH: Kanadában terápia támogatott az indikációban, jelenleg egy felülvizsgálat van folyamatban (Reimbursement Review), mivel a forgalmazó indikáció bővítést kért. Ki kell emelni, hogy a jelenlegi támogatott indikáció magában foglalja a serdülő és a felnőtt betegkört is, ugyanakkor kizárólag abban az esetben engedélyezi a terápia alkalmazását, amennyiben a betegség korábbi szisztémás kezeléssel nem volt megfelelően kontrollálható.

9. Konklúzió

A kérelem összevontan vonatkozik a serdülő és felnőtt populációra, illetve a szisztémás kezelésben korábban még nem részesült, illetve a korábban már kezelt betegek körére.

A komparátorválasztás nem tekinthető megfelelőnek, a releváns komparátorok különböznek a korábban szisztémásan kezelt és nem kezelt betegkörben.

A rendelkezésre álló evidenciák placeboval, illetve dupilumabbal szemben bizonyítják az upadacitinib kezelés hatásosságát és biztonságosságát (szuperioritás).

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség várható a dupilumab terápiával szemben, ugyanakkor a kérelem szempontjából releváns betegcsoportokban annak mértéke nem meghatározható. Az upadacitinib költséghatékonyasága a rendszerszinten támogatott terápiákhoz viszonyítva egészség-gazdaságtani elemzés hiányában nem megítélhető.

A Kérelmező által várt többlet-támogatási áramlás alulbecsült a rendszerszinten támogatott terápiákhoz viszonyított nettó költségvetési hatáshoz képest.