

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A Kérelem tárgyai a 201030/2 és 201030/3 NEAK reg.számú Dupixent 200 mg / 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (2x) készítmények (hatóanyag: dupilumab, ATC: D011AH05) társadalombiztosítási támogatásba való befogadása kiemelt támogatási formában a 30/2004-es ESzCSM rendelet szerinti **EÜ100 66.-os indikációs ponton**.

A dupilumab jelenleg nem támogatott hatóanyag.

A Dupixent alkalmazási előírásának szövege asztma indikációban:

Dupixent a vérben lévő emelkedett eosinophil-számmal és/vagy emelkedett frakcionált kilégzett nitrogén-monoxiddal (FeNO-val) kísért 2. típusú gyulladásal járó súlyos asthma kiegészítő, fenntartó kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a nagy dózisú inhalációs kortikoszteroid (ICS) és egy másik, fenntartó kezelésre alkalmazott gyógyszer nem biztosítja megfelelően az asthma kontrollját.

A kérelmezett EÜ100 66.-os pont szövege:

Perzisztáló súlyos eozinofil asthma bronchiale kiegészítő kezelése céljából, a finanszírozási eljárásrendekről szóló miniszteri rendeletben meghatározott finanszírozási eljárásrend (felnőttkori asthma bronchiale) alapján.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Súlyos asztmás felnőtt betegek, akiknek a vérében emelkedett az eozinofil granulociták száma és/vagy a kilélegzett levegő FeNO szintje, ÉS az ICS + egy másik gyógyszer men biztosítja az asztma kontrollt.	sc. dupilumab 200 mg 2 hetente (telítő dózis: 400 mg) orális kortikoszteroid dependens betegek esetében: sc. dupilumab 300 mg 2 hetente (telítő dózis: 600 mg)	GINA 5. lépcső fenntartó készítményei: nagy dózisú inhalációs kortikoszteroid + hosszú hatású hörgőtágító KIEGÉSZÍTVE: orális kortikoszteroid kezeléssel ÉS/VAGY biológiai terápiával: anti-IgE: omalizumab anti-IL5: mepolizumab, reslizumab, benralizumab	exacerbációk éves rátája; FEV1 abszolút változása; orális kortikoszteroid dózisának csökkentése másodlagos végpontok: egyéb légzésfunkciós és életminőségbeli mutatók

Forrás: Téf saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

A TéF kiemeli, hogy a készítmény alkalmazási előírásában szereplő betegkör szélesebb, mint a kérelmezett EÜ100 66.-os ponton jelenleg támogatott kezelésben részesíthető betegpopulációk, illetve a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés input adatai nem a kérelmezett indikációra vonatkoznak.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az asztma kezelése a hazai és nemzetközi ajánlások alapján a betegség kontrolljának mértékétől és a későbbi nemkívánt kimenetek rizikó faktorainak meglététől függ. Szükséges elkülöníteni a fenntartó kezelést és az akut esetekben alkalmazható rohamoldó kezeléseket is.

A betegség súlyosságától függően egymásra épülő terápiás lépcsők definiálhatóak, melyeken a kontroll elérése és/vagy a rizikó csökkentése érdekében felfelé, míg tartós javulás esetén lefelé javasolt lépni. A Global Initiative for Astma (GINA) 5 terápiás lépcsőt határozott meg, ezek közül a kérelmezett indikáció az ötödik, legsúlyosabb esetekben alkalmazandó lépcső fenntartó kezeléseinek felel meg. Olyan súlyos asztmás betegeket értünk ez alatt, akik esetében a közepes vagy nagydózisú inhalációs kortikoszteroid kezelés együttesen legalább egy további kiegészítő kezeléssel (általában hosszú hatású hörgőtágítóval) nem elegendő a kontrollált állapot eléréséhez.

Az ötödik lépcsőn a GINA 2020-as jelentése szerint a beteg egyéb paramétereitől függően adhatók i) biológiai terápiák, ii) szükség esetén orális kortikoszteroid készítmények, illetve iii) tiotropium vagy iv) alacsony dózisú makrolid antibiotikum (azitromicin).

A biológiai készítmények a hatásmechanizmusuk szerint csoportosítva az alábbiak:

- anti-IgE: omalizumab (Xolair);
- anti-IL5/IL5R: mepolizumab (Nucala), benralizumab (Fasenra), reslizumab (Cinqaero);
- anti-IL4: dupilumab (Dupixent)

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A GINA ötödik lépcsőjén javasolt készítmények közül hazánkban támogatott formában az EÜ100 66.-os indikációs ponton érhetőek el az anti-IL5/IL5R készítmények: a mepolizumab, a benralizumab és a reslizumab. Az EÜ100 28.-as indikációs ponton támogatott az anti-IgE omalizumab. Mind a négy jelenleg elérhető biológiai terápia részletes szabályozása felnőtt betegek esetében a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet 37. mellékletében található finanszírozási eljárásrend szerint van részletesen szabályozva.

Az egyes biológia terápiákban részesíthető betegpopulációk főként a vér kiindulási eozinofil granulocita számában térnek el az anti-IL5 és anti-IL4 terápiák esetében, míg az anti-IgE kezelés csak emelkedett IgE szintek esetén adható. Alkalmazási előírása alapján az omalizumab és a mepolizumab 6 éves kortól, a dupilumab 12 éves kortól adható.

A finanszírozási eljárásrend kizárólag a felnőtt asztmás betegekre vonatkozik, jelenleg a dupilumab nem szerepel benne.

Az ötödik lépcsőn orális kortikoszteroid készítményként szerepel a metilprednizolon és a prednizolon, azonban asztmában nem támogatottak.

A GINA 2020-as jelentése és a hazai szakmai ajánlás is javasolja a súlyos asztmásoknak a tiotropiumot, azonban hazánkban az EÜ90 3/b. indikációs ponton csak COPD-ben támogatott, asztmában nem, az asztma finanszírozási eljárásrendjében sem szerepel.

Támogatottan elérhetőek még kombinációs készítmények (inhalációs kortikoszteroid hörgőtágítóval) és a leukotrién antagonisták közül a montelukast az EÜ90 3/a ponton, illetve teofilin az EÜ50 9/a/1-es indikációs pont alapján. Utóbbit az ajánlások mellékhatásai miatt csak másodvonalbeli szerként javasolják.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező az elemzésében külön kezeli az orális kortikoszteroid kezelésben részesülő betegeket (VENTURE vizsgálat populációja) és azokat, akik nem részesülnek tartósan szisztémás szteroid kezelésben (QUEST vizsgálat populációja).

A komparátor karok alapbeállításban a QUEST és VENTURE pivotális fázis III-as vizsgálatok placebo karjainak feleltethetők meg. Az elemzés szcenárió elemzés keretein belül kiegészíthető az egyes egyéb biológiai terápiák célcsoportjainak megfeleltethető alcsoport-elemzésekkel.

Az omalizumab terápia esetében jelentősen különbözik a célzott alcsoport, a reslizumab esetében pedig a beviteli mód. Emiatt részletes bemutatásra a kérelem egészség-gazdaságtani mellékletében a dupilumabot a benralizumab és a mepolizumab terápiákkal összehasonlító alcsoport-elemzések kerültek.

A komparátor választás az alcsoport-elemzésekkel együtt elfogadható.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A törzskönyvezés alapjául három randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat szolgált, melyekbe összesen 2888 (12 éves vagy idősebb) beteget vontak be. Az egészség-gazdaságtani elemzés a QUEST és a VENTURE vizsgálatokon alapszik, így alább ezeket ismertetjük.

A **QUEST** egy fázis III-as, kettősvak, randomizált, placebókontrollált, 52 hetes vizsgálat volt, amiben 1902 (melyből 12-18 éves: 107 fő) súlyos, asztmában szenvedő beteg vett részt. Az elsődleges végpont a súlyos exacerbációs események évesített aránya és a FEV1- nek a 12. héten a kiindulási értékhez képest mért változása volt a teljes populációban. A betegeket egy kezdeti 400/600 mg-dupilumab, vagy placebo alkalmazása után rendre i) kéthetente 200 mg vagy ii) kéthetente 300 mg Dupixent-kezelésre vagy iii-iv) a kezelésekkkel egyező térfogatú placebo randomizálták. Az alkalmazási előírásba az alacsonyabb, 200 mg-os dózissal operáló adagolási séma került bele, ennek eredményeit ismertetjük.

A dupilumab a vizsgált végpontokon szuperiornak bizonyult a placebohoz képest. A súlyos exacerbációk egy beteg-évre vetített rátája alacsonyabb volt a dupilumabbal kezelt csoportban (RR: 0,523 [95%CI: 0,413-0,662]; $p < 0,001$). Szignifikáns javulást tapasztaltak a FEV1 értékében is. Az asztma-kontrollt mérő ACQ-5 kérdőíven is alacsonyabb volt a dupilumab kezelésben részesülők pontszáma (-0,39) a placebohoz képest, azonban ez a klinikailag jelentős mértéket (-0,5 pont) nem érte el.

A QUEST vizsgálatban **tervezett alcsoport elemzés** történt a betegek kiindulási eozinofil granulocita száma és a kiindulási FeNO értékek szerint. A magas kiindulási eozinofil-szinttel és/vagy kilégzett FeNo szinttel jellemezhető betegek esetében további többlet-előny igazolódott, esetükben a dupilumab hatásossága kifejezettebb volt.

A **VENTURE** egy fázis III-as, kettősvak, placebo kontrollált, 24 hetes orális kortikoszteroid redukciós vizsgálat volt, 210, asztmában szenvedő, 12 éves, vagy annál idősebb betegnél, akik kiegészítő kezelésként orális kortikoszteroid-kezelést (OCS) is igényeltek. A betegek egy 600 mg-os telítő dózist vagy placebót követően, kéthetente egyszer 300 mg dupilumabot vagy placebót kaptak 24 hétig. Az elsődleges végpont a teljes populációra vonatkoztatott OCS-adagnak, a 20–24. héten mért százalékos csökkenése volt.

Eredmények: a dupilumabbal kezelt csoportban az OCS dózist $70,1 \pm 4,9\%$ -kal sikerült csökkenteni, ez az érték a placebo karon $41,9 \pm 4,6\%$ volt ($p < 0,001$). 48% vs 25% esetében az OCS-t teljesen el lehetett hagyni. A dupilumab kezelt betegek esetén 59%-kal [95%CI: 37%-74%] volt alacsonyabb a súlyos exacerbációk előfordulási gyakorisága a placebohoz képest. A FEV1 is javult a dupilumab kezelés hatására. Az ACQ-5 pontszám csökkenése nem érte el a klinikailag jelentős szintet (-0,47, MCID: -0,50) ebben a vizsgálatban sem.

4.2. Relatív hatásosság

A többi biológiai terápiával szemben direkt összehasonlító vizsgálat eredményei nem állnak rendelkezésre, és a kérelem sem tartalmaz erre vonatkozó irodalmi utalást.

A placebóval szembeni hatásossággal kapcsolatban a kérelemben bemutatásra került egy meta-analízis, mely szerint a dupilumab eredményesen csökkentette az exacerbációk számát, és a placebóhoz képest jobb asztma-kontrollt biztosított (Xiong és mtsai 2019).

Az amerikai ICER által elvégzett hálózatos metaanalízis eredményei szerint a dupilumab hatásosabb volt az exacerbációk kivédésében, mint a placebo. Az egyes biológiai terápiák között nem volt szignifikáns különbség. Az asztma kontrollra utaló ACQ-5 pontszám csökkenése egyetlen biológiai terápia esetében sem érte el a klinikailag jelentős mértéket.

A TéF által elvégzett irodalomkeresés további öt meta-analízist azonosított, amelyek súlyos asztmában a dupilumabot a többi biológiai terápiával hasonlították össze. A dupilumabot az exacerbációk gyakoriságának csökkentésében és a FEV1 javulásában négy tanulmány is szuperiornak találta a placebohoz és a többi biológiai terápiához képest, egy esetben pedig nem igazoltak szignifikáns különbséget a biológiai terápiák között.

A szakirodalom és az ajánlások egyet értenek abban, hogy további direkt összehasonlító vizsgálatok szükségesek a célcsoportok pontos azonosításához és a relatív hatásosság megítéléséhez.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A dupilumab indikációs körének bővítése az asztmás betegekkel 2019.05.06.-án történt meg. A 2018-2021 hatályos hazai szakmai irányelv, mely a 2017-es GINA-n alapul, még nem tartalmaz a dupilumabra vonatkozóan ajánlást. A hatályos finanszírozási eljárásrendben szintén nem szerepel a dupilumab.

A 2020-as GINA magas fokozaton ajánlja. A biológiai terápiák esetében a GINA ajánlás az alkalmazási előírásuknak megfelelő betegcsoportoknak javasolja az egyes terápiákat, **azon betegek esetében, akik több készítménnyel való kezelésre is alkalmasak lehetnek, nem tesz egyértelmű javaslatot.**

A GINA2020 nem megfelelő terápiás válasz esetén **megengedi a különböző hatásmechanizmusú biológiai terápiák közötti váltást, azonban kiemeli, hogy a terápiás válasz megítélésének kritériumai részletes kidolgozásra szorulnak, jelenleg nem elérhető konszenzus-ajánlás.**

A dupilumab esetében a GINA általánosságban az alábbiakkal jellemezhető betegeket javasolja célcsoportként, (kiemelve, hogy egészségügyi rendszerenként ez különbözhet):

- minimum meghatározott számú exacerbáció az előző évben ÉS
- 2-es típusú biomarkerek emelkedett volta ($> 300 \text{ EOS} / \mu\text{L}$ ÉS/VAGY $\text{FeNO} > 25 \text{ ppb}$);
VAGY
- orális kortikoszteroid dependencia.

A GINA ajánlás a biomarkerek tekintetében kivételt tesz az OCS-dependens betegekkel, az ő esetükben nem követeli meg az emelkedett eozinofil-szintet és/vagy FeNO-t. A hazai finanszírozási eljárásrend a többi biológiai terápia esetében nem tett kivételt az OCS-dependens betegekkel, az ő esetükben is teljesülnie kell a kezelés többi feltételének is.

Az EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) 2020-as irányelve erős ajánlást fogalmaz meg a dupilumabbal kapcsolatban az exacerbációk csökkentése, a tüdőfunkció javítása és az OCS csökkentése vonatkozásában. Az ajánlás elemzi, hogy az egyes biológikumok a betegek mely alcsoportjaiban lehetnek előnyösek.

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 a dupilumab+bázisterápia alapesetben bázisterápiával, kiegészítő elemzés keretében mepolizumab+bázisterápiával, illetve benralizumab+bázisterápiával hasonlítja össze a Kérelmező. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 hetes ciklusokban 50 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, a QUEST és a VENTURE vizsgálatok mintáját alapul véve készítették el azon betegek alcsoportjaiban, akiknek 2-es típusú gyulladásal járó asztmájuk van vagy OCS kezelést igényelnek az asztma-kontroll elérése érdekében.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A dupilumab hatásosságára vonatkozó adatok a dupilumabot placebóval összevető QUEST és VENTURE vizsgálatokból származnak. Az általános populáció túlélési statisztikai szekunder adatforráson, a hasznossági adatok az engedélyezés alapjául is szolgáló QUEST és VENTURE vizsgálatokon, valamint szekunder forrásokon alapulnak. Az erőforrás-felhasználási mintázatokat szekunder forrásokból, az egységköltségeket hazai, finanszírozói adatforrásokból becsülték.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a dupilumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,33 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a bázisterápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 50 éves időtávon. A dupilumab terápia alapesetben számított „blended”, azaz az alcsoportok előfordulási arányaival súlyozott ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. A dupilumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a „No exacerbation” és „controlled asthma” állapotokban eltöltött idő, mely során a betegek több közepes (46 vs. 37), de kevesebb súlyos exacerbációt (57 vs. 72) tapasztalnak a vizsgált időtávon a dupilumab add-on terápia mellett. A várható többletköltségek forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés költsége.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A befogadás utáni első három évben a Kérelmező a kezelésbe bevonható betegek számát rendre 76, 124 és 174 főre becsülte a jelenleg elérhető biológiai terápiák publikus forgalmi adatai alapján. A társbetegségekkel (atópiás dermatitisz / rhinoszinusztisz + orrpolip) is bíró, a magasabb, 300 mg-os dupilumab dózist igénylő betegek arányát fix 45%-nak számította. Az OCS kezelésük miatt magasabb dózist igénylő betegeket a Kérelmező nem vette számításba.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Dupixent 200 mg és a Dupixent 300 mg készítmények kérelmezett termelői ára egyaránt XXX Ft, a listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, a kezdődózis egyszeri költsége mindkét kiszerelés esetén XXX Ft, a fenntartó kezelés éves terápiás költsége egyaránt XXX Ft.

2. táblázat: Az add-on terápia gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Éves terápiás költség
Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A Kérelmező a költségvetési hatás elemzésben a dupilumab elsődleges komparátorának a reslizumabot (Cinqaero), a mepolizumabot (Nucala) és a benralizumabot (Fasenra) tekintette, míg szekunder komparátorként az omalizumabot (Xolair) is figyelembe vette. A fenntartó kezelés terápiás költsége évente reslizumab esetén XXX Ft, mepolizumab esetén XXX Ft, benralizumab esetén XXX Ft és omalizumab esetén XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által becsült, listaáron számított bruttó költségvetési hatás a dupilumab befogadása esetén XXX, XXX, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben, míg a nettó költségvetési hatás közel XXX, XXX, XXX Ft a korábban említett komparátorok piaci részesedését figyelembe véve. Ugyanakkor a Kérelmező az elemzésben megjegyezte, hogy „*minimális árcsökkenéssel biztosítható a kasszaneutrális hatás*”. A benyújtott modell alapján kasszaneutrális hatás a termelői ár legalább 2,11%-os csökkenésével érhető el.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A 200 mg-os és a 300 mg-os kiszerelések célpopulációja eltérő. Azon súlyos asztmás betegek esetében, akik kiegészítő kezelésként orális kortikoszteroidot is szednek, illetve azok esetében, akiknél társbetegségként súlyos atópiás dermatitisz és/vagy súlyos krónikus rinoszinusztis és orrpolipózis is jelen van, a magasabb dózissal operáló adagolási rend (600 mg kezdő dózist követően kéthetente 300 mg Dupixent) javallott. A többi esetben 400 mg kezdő dózist követően kéthetente 200 mg dupilumab szükséges. A két kiszerelés ára megegyezik, **a Kérelmező egyetlen, mindkét dózisra vonatkozó egészség-gazdaságtani elemzést nyújtott be.**

A QUEST betegek kevésbé voltak súlyosak, mint a jelenleg hazánkban biológiai terápiában részesíthető betegek. **A TéF kiemeli, hogy az alkalmazási előírás szerint kezelésben részesíthető populáció lényegesen tágabb, mint a hazánkban jelenleg egyéb biológiai terápiákkal kezelésben részesíthető asztmás betegek köre. Amennyiben a dupilumab terápia a társadalombiztosítási rendszerbe befogadásra kerül, akkor elengedhetetlen, hogy a célpopuláció pontos definiálása megtörténjen, értve ezalatt:**

- a betegek életkorát
- az eozinofil-szám és a FeNO küszöbértékeit
- a megelőző egy évben az exacerbációk számát
- azon betegeket, akik **nagy dózisú ICS** + egyéb kezelés mellett sem érik el a kontrollált állapotot.

Az egészség-gazdaságtani modellben szereplő populáció csak részben feleltethető meg a dupilumab alkalmazási előírásában szereplő betegkörnek, illetve az alkalmazott szűkítések csak részben fednek át a finanszírozási eljárásrend alapján támogatott kezelésben részesíthető populációval is.

A jelenleg támogatott terápiák esetében az alkalmazási előírásban szereplő populációk összehasonlítása a támogatásban részesíthető populációkkal az értékelés 3.1.2. fejezetében található.

Amennyiben szakmai konszenzust követően a támogatott formában dupilumab kezelésben részesíthető betegkör pontos meghatározása megtörténik, akkor feltehetően kiegészítő egészség-gazdaságtani elemzés benyújtására lehet szükség a Kérelmező részéről, mely a támogatott dupilumab kezelésben részesíthető betegkörben vizsgálja a készítmény költséghatékonyságát és költségvetési hatását.

A QUEST egy nagy betegszámú vizsgálat volt, míg a VENTURE vizsgálatban csak 210 beteg vett részt. Ehhez képest a Kérelmező szerint a kezelésbe bevonni tervezett betegek 45%-a társbetegségei (atópiás dermatitisz / rhinoszinusztisz + orrpolip) miatt kapná a magasabb dózist, amit a VENTURE vizsgálat populációja alapján becsült.

A VENTURE vizsgálatban OCS kiegészítő kezelésben is részesülő betegek vehettek részt, illetve az egészség-gazdaságtani elemzés alapján az OCS-t is kapó betegek esetében nagyobb mértékű volt az egészség-nyereség. A betegszám becslése során azonban a magasabb dózist a társbetegségekkel bíró betegekre számolja a Kérelmező, **OCS-dependens betegek a betegszám-becslésben nem szerepelnek, viszont az elemzés populációjának 40%-át ők teszik ki.**

FeNO alapú indikáció a hazai finanszírozásrendben jelenleg nem szerepel, kérdéses, hogy minden centrumban megoldható-e a FeNO mérése.

A biológiai terápiák esetében direkt összehasonlító vizsgálat adatai nem állnak rendelkezésre. **A TéF kiemeli, hogy a biológiai terápiák pivotális vizsgálatainak populációs eltérései miatt** (alanyok életkora, megelőző exacerbációk száma, biomarker státusz (főként eozinofil-szám), illetve az exacerbációk eltérő definíciói és a megengedett kiegészítő kezelésként alkalmazott ICS/OCS dózisa) direkt összehasonlító vizsgálatok hiányában **megalapozott konklúzió a többlet egészség-nyereségről nem megfogalmazható a teljes indikációs körre vonatkozóan.**

Bár a dupilumab hatásossága a placebóhoz képest főleg az exacerbációk előfordulásának csökkentésében volt kifejezett, **a TéF kiemeli, hogy a placebó karon sem haladta meg a 2 exacerbáció/ beteg-év értéket.** Az asztma-kontrollra reflektáló ACQ-5 pontszám esetében a vizsgálatok során tapasztalt csökkenés nem érte el a minimális klinikailag jelentős változás mértékét, a -0,5 pontot. **A fentiek miatt a dupilumab kezeléssel elérhető többlet-egészségnyereség valós klinikai jelentősége bizonytalansággal terhelt.**

A terápiás lépcsőkön való lejjebb lépésre a biológiai terápiák esetében nincs ajánlás, akkor sem, ha sikerül elérni a kontrollt vagy elhagyni a szteroidot. Ilyen javaslat nem szerepel a finanszírozási eljárásrendben sem. A modellben sincs alapesetben felső időkorlát a kezelésre. A GINA 2020 sem tesz ajánlást, szakértői konzultációt javasol.

A többi biológiai terápiát 6-12 havonta értékelni kell, állapotromlás esetén a kezelés a finanszírozási eljárásrend alapján nem folytatható. A dupilumabot is 12 havonta kell újra értékelni.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés input adatai nem a kérelmezett indikációra, hanem az – ennél tágabb – engedélyezett indikációra vonatkoznak. A legfontosabb eltérés a betegek életkora, illetve a kiindulási eozinofil granulocita-szám a vérben, illetve a kezelést megelőző évben tapasztalt exacerbációk száma. Az egészség-gazdaságtani elemzés a 12 éves és annál idősebb betegcsoportra vonatkozik, a kérelmezett indikációnak megfelelő felnőtt, a finanszírozási eljárásrendnek megfelelő kiindulási eozinofil-számmal ($\text{EOS} \geq 300/\mu\text{L}$) rendelkező betegcsoportban nem készült költséghatékonysági elemzés. A kezelést megelőző évben tapasztalt exacerbációk számát a kis elemszámú alcsoportokra való tekintettel korrigálta (multipliers for subgroups with small sample size), ugyanakkor a háttérszámítások hiánya miatt a felhasznált input adatok értékének megbízhatósága nem megítélhető.

3. táblázat: A pivotális QUEST és VENTURE vizsgálatok, az alkalmazási előírás, az egészség-gazdaságtani modell, illetve az anti-IL5 terápiák esetén jelenleg finanszírozott betegkörök összehasonlítása

	QUEST/ VENTURE	Alkalmazási előírás	Modellezett populáció (nem OCS- dependens/ OCS- dependens)	Finanszírozott populáció
Életkor	≥ 12 év	≥ 12 év	≥ 12 év	≥ 18 év
EOS / μL	nem volt megkötés	$\geq 150/\mu\text{L}$	$\geq 150/\mu\text{L}$	$\geq 300/\mu\text{L}$
FeNO	nem volt megkötés	≥ 25 ppb	≥ 25 ppb	nem szerepel ilyen kritérium
Bázisterápia ICS dózisa	közepes/ nagy	nagy	nagy	közepes/nagy
Előző évben exacerbációk száma	≥ 1	nem szerepel ilyen kritérium	≥ 4 / nem szerepel ilyen kritérium	≥ 4

Forrás: Téf szerkesztés a kérelem, az alkalmazási előírás és a QUEST vizsgálat alapján

A dupilumab hatásosságára vonatkozó adatok (post-hoc elemzés eredményei) nem publikált forrásból származnak, a számítások részleteit a Kérelmező nem mutatta be az elemzésben, azok eredményei nem visszakövethetőek. A dupilumab által elérhető egészségnyereség tényleges mértéke az evidenciák, illetve a háttérszámítások hiánya miatt nem megítélhető.

A dupilumab klinikai vizsgálataiban megfigyelt követési idő 24 és 52 hét, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 50 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák

hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan.

A kiegészítő elemzésbe bevont komparátorokra vonatkozó hatásossági adatok indirekt összehasonlításból származnak, az elemzés részleteit a Kérelmező nem mutatta be az elemzésben. A terápiák közvetett összehasonlításával összefüggésben növeli a bizonytalanságot továbbá a vizsgált betegpopulációkban megfigyelhető különbségek (életkor, megelőző exacerbációk száma, biomarker státusz (főként eozinofil-szám), illetve az exacerbációk eltérő definíciói és a megengedett kiegészítő kezelésként alkalmazott ICS/OCS dózisa). A dupilumab által elérhető egészségnyereség tényleges mértéke az említett bizonytalanságok miatt nem megítélhető.

Továbbá a komparátor terápiákra vonatkozóan támogatásvolumen-szerződések vannak érvényben, a ténylegesen előálló árszintek a finanszírozó számára ismertek.

8. Nemzetközi kitekintés

Nemzetközi viszonylatban a kérelmezett indikáció megegyezett a Dupixent készítmény alkalmazási előírásában szereplő indikációs körrel (12 évnél idősebb súlyos asztmások, akiknél az eozinofilek száma és/vagy a kilélegzett levegő nitrogén-monoxid tartalma emelkedett volt). A NICE, az SMC és a CADTH esetében a készítmény elbírálása folyamatban van, 2021 tavaszára várható.

- A francia HAS befogadásra javasolta, **minor többlet-egészségnyereséget** állapítottak meg (IV), melyet az alábbiakkal indokoltak: jelentős kielégítetlen terápiás igény áll fenn, és a kontrollálatlan súlyos asztma potenciálisan életet veszélyeztető betegség. Kiemelték, hogy a placebohoz képest jelentős a dupilumab hatása az exacerbációk gyakoriságának csökkentésében, azonban a betegek életminőségében nem klinikailag jelentős a javulás. Kifogásolták, hogy a többi biológiai terápiához képest nem áll rendelkezésre direkt összehasonlítás.
- A német IQWiG Sem a serdülők, sem a felnőtt 2-es típusú asztmás betegek eseténben nem találta megalapozottnak a többlet-egészségnyereséget.
- Az ír NCPE gyorsított eljárásban vizsgálta, **nem találták költséghatékonynak**.
- Az amerikai ICER 2018 decemberében készített egy összefoglalót az asztma biológiai terápiáiról, ahol a dupilumab esetében **a placebohoz képest kismértékű többlet egészség-nyereséget valószínűsítettek**. A hálózatos metaanalízisük eredményei szerint nincs különbség az egyes biológiai terápiák hatásossága között. Ugyanakkor a metaanalízishez választott populáció ($\text{EOS} \geq 300/\mu\text{L}$, $\text{ACQ} \geq 1,5$, előző évben minimum 2 exacerbáció) a Dupilumab esetében szűkebb, mint akár a klinikai vizsgálatok, akár az alkalmazási előírás szerint kezelésben részesíthető populáció, de

nagyobb, mint a hazánkban jelenleg támogatott betegkör (ittthon minimum 4 exacerbáció szükséges a megelőző évben).

Mindegyik biológiai terápia esetében a költséghatékonyság eléréséhez minimum 60%-os árengedmény lenne szükséges a számításaik szerint. **A TéF megjegyzi**, hogy a készítmény amerikai listaára az összefoglaló publikálásának idejében ~ 2900 USD volt, ennél a jelenlegi kérelemben szereplő ár ~ XXX%-kal alacsonyabb.

9. Konklúzió

A Kérelmező elemzése alapján alapesetben a dupilumab add-on terápiával többletköltség mellett többlet-egészségnyereség várható a bázisterápiával/placebóval összehasonlítva, az ICER meghaladja a költséghatékonysági küszöbértéket a vizsgált betegpopulációkban.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- A benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés input adatai nem a kérelmezett indikációra, hanem egy – ennél tágabb – részben az alkalmazási előírásban szereplő populációval megegyező populációra vonatkoznak. A legfontosabb eltérések a betegek életkora, a kiindulási eozinofil granulocita-szám a vérben és a megelőző évben tapasztalt exacerbációk számában tapasztalhatók, a kérelmezett indikációnak megfelelő felnőtt betegkörre nem készült költséghatékonysági elemzés.
- Az egészség-gazdaságtani modell bemeneti paraméterei a pivotális vizsgálatok post-hoc analiziséből származnak, azonban az analizis módszertana, illetve a modellben forrásként megjelölt vizsgálati jelentés nem került bemutatásra. Ezáltal a dupilumab által elérhető egészségnyereség tényleges mértéke az evidenciák, illetve a háttérszámítások hiánya miatt nem megítélhető a placebóval szemben
- A dupilumab által elérhető többlet-egészségnyereség tényleges mértéke a mepolizumab és benralizumab terápiákhoz viszonyítva nem megítélhető az indirekt összehasonlításba bevont vizsgálatok betegpopulációiban megfigyelhető különbségek, valamint a háttérszámítások hiánya miatt.
- A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan.
- A komparátor terápiákra vonatkozóan támogatásvolumen-szerződések vannak érvényben, a ténylegesen előálló árszintek a finanszírozó számára ismertek.
- A Technológia-értékelő Bizottság üléséig tisztázandó kérdés a NEAK adatai alapján az érintett betegek száma, melyhez a szükséges adatok nem érkeztek meg az értékelési határidőig a Technológia-értékelő Főosztályra.

A rendelkezésre álló adatok alapján a fenti limitációk miatt a dupilumab terápia költséghatékonysága nem értékelhető a kérelmezett indikációra vonatkozóan.