

Vezetői összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 2x készítmény kiemelt**, indikációhoz kötött támogatására irányul új, **létesítendő** indikációs ponton, krónikus rhinosinusitis orrpolipózissal (CRSwNP) indikációban.

A készítmény hatóanyaga, a **D11AH05** ATC-kódú **dupilumab** jelenleg nem támogatott.

A Dupixent 300 mg oldatos injekció 2x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat CRSwNP tekintetében a következő:

„A Dupixent súlyos CRSwNP kiegészítő kezelésére javallott intranasalis kortikoszteroidokkal együtt alkalmazva olyan felnőtteknél, akiknél a szisztémás kortikoszteroidok és/vagy a műtét nem biztosítja a betegség megfelelő kontrollját.”

A létesítésre javasolt indikációs pont szövegezése megegyezik a terápiás javallattal.

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO-struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
18 éven felüli, súlyos, szisztémás kortikoszteroidok -kal és/vagy műtéttel nem kontrollálható CRSwNP-ben szenvedő betegek.	Dupixent 300 mg oldatos injekció (300 mg kezdő dózis után kéthetente 300 mg)	best supportive care (sóoldatos öblítés+intranazális kortikoszteroidok tartós használata) – a kérelmezett terápia „add-on” jellegű!	patient-reported és physician-reported pontrendszerek (nasal polyp score, nasal congestion-obstruction score, Lund-Mackay CT score, UPSIT smell test, SNOT-22 score, daily loss of smell score, total symptom score)

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett indikációban a tünetek súlyossága alapján lépcsőzetes terápia alkalmazandó. Enyhe tünetek esetén sóoldatos orrmosás és intranazális szteroidok javallottak, közepes erősségű tünetek esetén az intranazális szteroidok dózisa emelhető. Súlyos tünetek esetén az előbbiekre ráépítve per os szteroid lökésterápia, annak sikertelensége esetén funkcionális endoszkópos orrmelléküreg-műtét végzendő. Az orrüreg-szűkület miatt kialakuló eseti bakteriális fertőzésekre tenyésztés után antibiotikum adható.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban hazai körülmények között az összes felsorolt terápia (mind a gyógyszerek, mind a műtét) elérhető. A gyógyszerek tekintetében a hatóanyagok széles palettája áll rendelkezésre, melyek kivétel nélkül elérhetők normatív támogatással.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghatékonysági elemzésében a BSC (best supportive care) kezelés a komparátor terápia, a kérelmezett terápia „add-on”-jellegű.

A Kérelmező komparátorválasztása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A kérelmezett terápia a betegség tüneteit csökkenti, nagyban javítva ezzel a beteg életminőségét.

A készítmény hatásosságát a törzskönyv alapjául szolgáló SINUS-24 és a SINUS-52 vizsgálatban értékelték. Mindkét vizsgálat nemzetközi, multicentrikus, randomizált, placebokontrollált, kettősvak elrendezésű volt. A SINUS-24 vizsgálatban (24 hét) 276 beteget randomizáltak 1:1 arányban a placebo, illetve a kéthetente 300 mg dupilumabot kapó karra, a SINUS-52 vizsgálat (52 hét) pedig 1:1:1 arányban sorolta be a 448 beteget a placebo, a kéthetente 300 mg dupilumabot kapó, valamint a 24 hétig 2, majd a vizsgálat végéig négyhetente 300 mg dupilumabot kapó karra.

A kompozit elsődleges, valamint kompozit másodlagos végpontot 2, illetve 5 pontrendszer alkotta, melyek közül 1-1 physician-reported, a többi a páciensek szubjektív állapotát mutatja. A pontrendszerek mindegyikében szignifikáns javulást idézett elő a dupilumab a 24. héten, az 52 hetes vizsgálatban a szuperioritás csak a folyamatos kétheti adagolás mellett maradt fent.

A dupilumab-kezelés a műtétet, illetve a szisztémás szteroidkezelést nem váltotta ki, csak késleltette, az 52. hét végéig a placebokaron 41,8%, a kéthetente 300 mg dupilumabot kapó karon 12,5% igényelt beavatkozást (HR: 0,243, 95% CI: 0,169-0,351).

4.2. Relatív hatásosság

A terápia „add-on” jellegű, a terápiás lépcsőn a jelenlegi kezelési algoritmusban egyedülálló.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az EPOS 2020-as irányelve szerint a dupilumabot CRSwNP-indikációban kizárólag bilaterális polipózisban szenvedő, már műtött vagy nem műthető páciensek kaphatják, amennyiben az alábbi feltételek közül minimum három teljesül:

- igazoltan 2-es típusú gyulladás jelenléte;
- szisztémás szteroidkezelés szükségessége vagy kontraindikációja;
- szignifikánsan csökkent életminőség;
- szignifikáns szaglászscökkenés;
- komorbid asztma.

Az EUFOREA 2019-es irányelve megengedi a műtét kihagyását, ekkor négy kritérium együttes teljesülése elvárt.

Magyarországon jelenleg nincs hatályos irányelv a krónikus rhinosinusitis terápiájáról.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat A dupilumab gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Éves/Havi terápiás költség
Dupixent 300 mg old. injekció, 2x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
sóoldat+intranasal corticosteroid	0	0	0	0	0

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a dupilumab terápia alapesetben best supportive care, terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 50 ciklusokban 50 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, SINUS-24 és SINUS-52 vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az egészség-gazdaságtani modellben használt átmeneti valószínűségek és hasznosságértékek becslése részben a SINUS-24 és SINUS-52 klinikai vizsgálatból származnak, vagy külső adatforrásból, részben feltételezéseken alapulnak. Az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a dupilumab terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0.93 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a BSC komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 50 éves időtávon, így az inkrementális egészségnyereség ráta az elemzés feltételezései mentén az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték felett van.

A dupilumab terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a kontrollált betegség állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a fenntartó gyógyszeres kezelés költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező irodalmi forrás felhasználásával, illetve saját megközelítéssel becsült esetszámmal készítette el számításait. A Kérelmező becslése alapján a teljes kezelésbe vonható betegszám évente 1300 fő, amelyből támogató döntés esetén a dupilumab részére, a piaci felfutást is figyelembe véve a döntést követő évekre rendre 200, 350, illetve 500 fő kezelése várható.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Dupixent 300mg oldatos injekció, 2x készítmény bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A készítmény felhasználása nem kuratív, folyamatos adagolásra van szükség. Az éves terápiás költség XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a becsült költségvetési hatást a támogató döntést követő 1-3 évre számszerűsítette. A Kérelmező számítása szerint a kasszahatás-elemzésben bemutatott 3 évre támogatási összeggel számolva összesen XXX Ft bruttó támogatás-kiáramlás várható.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az irányelvekben vázolt, a kezelés sikerességét jelző öt feltétel nem számszerűen meghatározott, stop-szabályként való alkalmazásuk esetén pontos meghatározás szükséges.

A klinikai vizsgálat 7 (elsődleges és másodlagos) végpontja közül öt a páciens szubjektív tünetmegítélésén alapul. Végpontként pontrendszerekben való változások szolgálnak, a változás klinikailag is releváns minimuma csak két esetben pontosan meghatározott.

Az indikáció jelenlegi szövege lehetővé teszi műtét nélkül is a biológiai terápia adagolását. Ebben az esetben a műtét komparátorként való bemutatása szükséges lenne.

Az indikáció szerinti kezelésbe bevonható betegek körének ésszerű, szakmai szempontokon alapuló szűkítése megfontolandó.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy az átmeneti valószínűség forrásaként megadott „Sanofi data on file” a **TéF** számára nem elérhető, ezért az adatok validitása és adekvát felhasználása nem ellenőrizhető.

A modellben alkalmazott terápiás válaszadási kritérium és alesoport változók jelentős hatással vannak az inkrementális költséghatékonysági rátára, ennek tükrében a megállapított többlet-egészségnyereség robusztussága kérdéses.

Nem kizárható, hogy a terápiás karok mentén előálló műtéti beavatkozás, mint egészségi állapotban jelentkező esemény gyakorisága és az egészségi állapot strukturális elhelyezése a modellben nem megfelelő.

8. Nemzetközi kitekintés

A készítményt a kérelmezett indikációban ezidáig a HAS és az IQWiG értékelte, a többi meghatározó HTA-irodának a kérelmező még nem nyújtott be kérelmet. A HAS – többek között a hosszútávú követési adatok hiánya miatt- bizonytalannak ítélte a készítmény hozzáadott értékét (ASMR 4), az IQWiG a hozzáadott hasznót nem nyilvánította számszerűsíthetőnek.

9. Konklúzió

A pivotális vizsgálatban elért, statisztikailag szignifikáns változások klinikai relevanciája nem kellően alátámasztott. Az indikációs kör szűkítése, illetve a műtéti megoldás komparátorként való bemutatása megfontolandó.

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján a dupilumab jelentős többletköltség mellett bizonytalan mértékű többlet-egészségnyereséget biztosít a komparátornak választott best supportive care terápiához képest. Az alapesetbeli elemzés

Technológia-értékelő Főosztály

eredményeképp kapott inkrementális költséghatékonysági hányados 50 éves időtávon, az elemzés feltételezései mentén az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték felett van.

Az azonosított bizonytalansági tényezők közül a válaszadási kritérium és az alcsoport megválasztása módosíthatják az inkrementális költséghatékonysági hányados értékét, de az elvégzett elemzések alapján nem valószínű, hogy befolyásolják az alapesetben kapható költséghatékonysági konklúziót.