

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Olumiant 2mg és 4mg filmdoboz, 35x** készítmények társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termékek **tételes** támogatását kéri **új, létesítésre javasolt** indikációs ponton:

„Közepesen súlyos, illetve súlyos atópiás dermatitisz kezelésére szisztémás kezelésre szoruló olyan felnőtt betegeknél, akiknél a ciklosporin kezelés sikertelen volt, akik nem tolerálták a ciklosporint, vagy akiknél ellenjavallt volt.”

A készítmények hatóanyaga, az **L04AA37** ATC-kódú **baricitinib**, mely jelenleg rheumatoid arthritis indikációban támogatott.

Az **Olumiant 2mg és 4mg filmdoboz, 35x** készítmények alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Rheumatoid arthritis

Az Olumiant a közepesen súlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritis kezelésére szolgál azoknál a felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerre. Az Olumiant alkalmazható monoterápiában vagy metotrexáttal kombinációban (lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontokat a különböző kombinációkról elérhető adatokra vonatkozóan).

Atópiás dermatitis

Az Olumiant a közepesen súlyos, illetve súlyos atópiás dermatitis kezelésére szolgál szisztémás kezelésre szoruló felnőtt betegeknél.”

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

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Olyan szisztémás kezelésre szoruló felnőtt betegek, akiknél a ciklosporin kezelés sikertelen volt, akik nem tolerálták a ciklosporint, vagy akiknél ellenjavallt volt.	baricitinib	dupilumab	hatásosság: EASI, SCORAD, BSA életminőség: DLQI, EQ-5D

Forrás: TEF 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.

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 meg komparátorként.

TéF megjegyzései:

A dupilumab jelenleg nem támogatott terápia, így nem tekinthető megfelelő komparátornak.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A baricitinib monoterápiaként, illetve lokális kortikoszteroidokkal kombinációban történő alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát három III. fázisú, randomizált, kettős vak elrendezésű, placebokontrollos, 16 hetes vizsgálatban értékelték (BREEZE-AD1, -AD2 és -AD7). A vizsgálatokban 1568 közepesen súlyos vagy súlyos atópiás dermatitisben szenvedő beteg vett részt. A BREEZE-AD7 vizsgálat kezdetén valamennyi beteg egyidejűleg lokális kortikoszteroid-kezelésben részesült, és a betegek alkalmazhattak lokális kalcineuringátlókat is. Minden olyan beteg, aki befejezte ezeket a vizsgálatokat, bekerülhetett a legfeljebb 2 éves további kezelésből álló, hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatba (BREEZE AD-3).

A BREEZE-AD1 és a BREEZE-AD2 vizsgálatok elsődleges célkitűzése a baricitinib három dózisával (naponta egyszer 1 mg, 2 mg, illetve 4 mg) a 16. héten elért hatásosság és biztonságosság értékelése volt a placebohoz viszonyítva közepesen súlyos vagy súlyos AD-ben szenvedő betegeknél. A vizsgálat elsődleges végpontja azon betegek aránya volt, akiknek az IGA-pontszáma 0 vagy 1 volt a 16. héten úgy, hogy ez ≥ 2 ponttal javult a kiinduláshoz képest. Mindkét vizsgálatban a betegek szignifikánsan nagyobb aránya ért el 0-

s vagy 1-es IGA-pontszámot a baricitinib 4 mg-os, 2 mg-os és 1 mg-os dóziséval a placebohoz képest (BREEZE-AD1 16,8% és 11,4%, BREEZE-AD2 13,8% és 10,6%).

A BREEZE-AD7 vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja azon betegek aránya volt, akiknek az IGA-pontszáma 0 vagy 1 volt úgy, hogy ez ≥ 2 ponttal javult a 16. héten. A vizsgálatban 16 hét után a 4 mg baricitinibbel kezelt betegek 30,6%-a, illetve a 2 mg baricitinibbel kezelt betegek 23,9%-a ért el 0-s vagy 1-es IGA-pontszámot, ugyanakkor az IGA-pontszám csak a 4 mg baricitinibbel kezelt csoportban volt szignifikánsan magasabb, mint a placebo szedő betegeknél.

A BREEZE-AD4 egy fázis III-as, kettősvak, placebo-kontrollált, 52 hetes vizsgálat volt, melyben a topkális kortikoszteroidokkal kombinációban alkalmazott baricitinib hatásosságát értékelték olyan közepesen súlyos, vagy súlyos atópiás dermatitiszben szenvedő betegek körében, akiknél a korábbi ciklosporin kezelés sikertelen vagy kontraindikált volt, illetve azzal szemben intoleránsak voltak. A vizsgálatot 463 fő bevonásával végezték, a résztvevőket 1:1:2:1 arányban randomizálták a placebo, 1 mg, 2 mg és 4 mg baricitinib kezelési karokra. Az elsődleges hatásossági végpont az EASI-75-öt elérő betegek aránya volt a 16. héten (placebo, 2 mg és 4 mg baricitinib karokon). A placebo karon a betegek 17,2%, a baricitinib 2 mg és 4 mg karokon pedig rendre a betegek 27,6% és 31,5%-a érte el az elsődleges végpontot, a 4 mg baricitinib karon az eredmény szignifikánsnak adódott ($p \leq 0,05$). Kezeléssel összefüggő nemkívánatos események (TEAE) nagyobb arányban fordultak elő a baricitinibbel kezelt beteg körében, mint a placebo csoportban. A 4 mg baricitinib csoportban a résztvevők megközelítőleg 75%-ánál jelentettek legalább egy TEAE-t. A súlyos nemkívánatos események (SAE) aránya hasonlóan alakult az összes kezelési csoportban, a 2 mg és 4 mg baricitinib csoportban a betegek 1-6%-ánál jelentettek SAE-t, vagy a kezelés elhagyását.

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező a baricitinib és dupilumab hatásosságának és biztonságosságának összevetését szisztematikus irodalomkeresés és indirekt összehasonlítás keretében végezte el. Az EASI-75 abszolút válaszarány kezdeti értékelése során a baricitinib dupilumabbal összehasonlítva kevésbé bizonyult hatásosnak, ugyanakkor a 16 hetes eredményekkel végzett, placebohoz illesztett indirekt összehasonlítás eredményei alapján ez a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A BREEZE-AD4 (JAIN) vizsgálat betegeinek körében végzett indirekt összehasonlítás alapján a 16. héten a 4 mg baricitinib és a kéthetente adagolt 300 mg dupilumab között nem mutatkozott szignifikáns különbség az EASI-50-et elérők aránya és az viszketés NRS skálán legalább 4 pontos javulást előre betegek aránya között.

4.3. Irányelvek ajánlásai

A baricitinib terápia 2020 októberében kapott forgalomba hozatali engedélyt Európában, így a European Dermatology Forum (EDF) 2018-as irányelvében még nem szerepel a terápiás alternatívák között.

Hazai érvényes szakmai irányelv és finanszírozási algoritmus jelenleg nem áll rendelkezésre.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében a közepesen súlyos, illetve súlyos atópiás dermatitiszben szenvedő betegek kezelésében alkalmazandó baricitinib-terápia költség-hatékonyságát vizsgálta a dupilumab terápiával szemben, mindkét esetben topikális kortikoszteroid-terápiával (TCS) kiegészítve.

A Kérelmező az elemzésbe alapesetben azon felnőtt betegeket vonta be, akik a szisztémás kezelésre jogosultak, és a topikális vagy egyéb szisztémás immunsuppresszív terápia számukra nem volt hatásos, vagy intolerancia/kontraindikáció lépett fel.

Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa költség-hasznossági elemzés. A Kérelmező alapesetben élethosszig tartó időtávon (60 év) végezte az elemzést. A modell ciklushossza 28 nap. Az egy éven túli költségeket és hasznokat a Kérelmező 3,7%-os rátával diszkontálta. Az elemzés finanszírozói nézőpontból készült, de szcenárió elemzés keretében társadalmi nézőpontot is alkalmaz.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A Kérelmező a válaszadás tekintetében a baricitinib karra vonatkozó hatásossági adatokat a JAIN klinikai vizsgálatból, míg a dupilumab esetében a CAFÉ és a CHRONOS klinikai vizsgálatból származtatta. A kezelésre adott hatásossági válaszokat egy nem publikált indirekt összehasonlítás alapján határozta meg.

A felhasznált hasznossági súlyok szintén a JAIN vizsgálatból származnak, melyben EQ-5D-3L kérdőív segítségével került rögzítésre a betegek életminősége.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzés során figyelembe vette a direkt gyógyszerköltségeket, az adminisztrációs és monitorozási, valamint az egyéb ellátási költségeket. A gyógyszerköltségeket a PUPHA adatbázisból származnak, a kórházi kezelések költségét HBCS kódnak megfelelő súlyszámmal kalkulálta a modell. A járóbeteg ellátás során felmerülő költségeket az OENO kód német pont forinttal súlyozott összege alapján számolja a modell.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A vizsgált élethosszig tartó (60 éves) időtávon a baricitinib-terápia 0,06 értékkel alacsonyabb QALY-t eredményezett és XXX Ft költségmegtakarítással járt a dupilumab-terápiához képest. A Kérelmező által kalkulált ICER érték XXX Ft/QALY.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet arra, hogy a beadvány alapján a baricitinib-terápia alacsonyabb QALY érték mellett biztosít költség megtakarítást.

Megjegyezzük továbbá, hogy a benyújtott modell alapján a komparátor készítmény árának 50%-os csökkentése esetén a baricitinib-terápia alacsonyabb QALY érték mellett járna többletköltséggel.

A Kérelmező alapesetben élethosszig tartó időtávon végezte az elemzést, ugyanakkor a benyújtott modell lehetőséget ad a különböző időtávokon való vizsgálódásra is. A modell alapján 5 éves időtáv felett valamennyi esetben alacsonyabb QALY értékkel és alacsonyabb költséggel jár a baricitinib-terápia, míg 1 éves időtáv esetén nem számszerűsíthető QALY különbség.

A dupilumab-terápia költségének változtatása esetén 20, 10 és 5 éves időtávon egyaránt 50%-os árcsökkentés mellett számszerűsíthető az alacsonyabb QALY érték mellett magasabb költség.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a bevonható betegek számát 80 – 159 – 280 főre becsülte a befogadást követő 3 évben.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A baricitinib termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, így az éves finanszírozási költség XXX Ft egy beteg esetén.

A dupilumab-terápia jelenleg egyedi méltányosság keretében finanszírozott. A benyújtott elemzés alapján a dupilumab-terápia termelői ára XXX Ft, bruttó nagykereskedelmi ára XXX Ft, így az éves finanszírozási költség XXX Ft egy beteg esetén.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a baricitinib-kezelés befogadását követő hároméves időszakra vonatkozóan határozta meg a várható költségvetési hatás nagyságát. A Kérelmező az elemzés során az egyedi méltányosság keretében finanszírozott dupilumab-terápia leváltását feltételezte.

A kérelmezett készítmények éves bruttó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft között alakul a befogadást követő 3 évben.

A jelenlegi piaci helyzethez viszonyítva a kérelmezett terápia éves nettó költségvetési hatása a Kérelmező elemzése alapján évente XXX – XXX – XXX millió Ft költségmegtakarítást eredményez a befogadást követő 3 évben.

A Technológia-értékelő Főosztály hangsúlyozza, hogy a nettó költségvetési hatás mértékét nagyban befolyásolja dupilumab társadalombiztosítási támogatásba való potenciális befogadása, valamint a dupilumab-terápia költsége.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A kérelmezett indikációban nem érhetőek el direkt összehasonlító vizsgálatból származó eredmények, a Kérelmező a relatív hatásosságra vonatkozó adatokat egy nem publikált indirekt összehasonlításból származtatta. Az egyes terápiás alternatívák esetén rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok heterogenitása miatt az összehasonlítást kizárólag dupilumabbal szemben lehetett elvégezni, ebből kifolyólag az egyéb kezelésekkel szembeni relatív hatásosságra vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ.

Az indirekt összehasonlítás során:

- kizárólag a hatásosságok értékelték, a biztonságosságra vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat
- csak rövidtávon (16 hét) vizsgálata a hatásosságot, hosszabb távú kezelésre vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ
- nem vizsgálata az alkalmazási módok (per os vs. subcutan) közötti különbségeket.

A dupilumab jelenleg nem támogatott terápia Magyarországon.

Rheumatoid arthritis indikációban, 52 hetes vizsgálati periódus alatt több súlyos nemkívánatos esemény (tuberculosis reaktiváció, vénás thromboembolia) incidenciája megemelkedett a 4 mg-os dózis alkalmazása mellett, szemben a 2 mg-os dózissal. Ebből kifolyólag hosszútávon a biztonságossági profil körültekintő vizsgálata szükséges.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet arra, hogy a beadvány alapján a baricitinib-terápia alacsonyabb QALY érték mellett biztosít költség megtakarítást.

A Kérelmezővel egyetértésben a Technológia-értékelő Főosztály kiemeli, hogy a baricitinib-terápia és a megjelölt komparátor tekintetében direkt összehasonlító eredmények nem állnak rendelkezésre. A Kérelmező a hatásossági adatokat egy nem publikált indirekt vizsgálat alapján határozta meg.

A Technológia-értékelő Főosztály hangsúlyozza, hogy a Kérelmező által komparátor terápiának választott dupilumab-terápia jelenleg egyedi méltányosság keretében finanszírozott, így nem szerepel a publikusan elérhető gyógyszerterzsben.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE értékelés folyamatban, várható publikáció dátuma: 2021. március 3.

SMC: az értékelés folyamatban.

IQWiG: eddig még csak RA indikációban értékelték.

NCPE: szintén csak RA indikációban értékelték.

HAS: angol nyelvű találat nem azonosítható.

AIHTA: nem található értékelés.

9. Konklúzió

A Kérelmezett indikációban a baricitinib és a dupilumab terápiák relatív hatásosságára vonatkozó eredmények egy nem publikált indirekt összehasonlításból származnak, melyek alapján a két terápia hatásossága hasonlóan adódott. Egyéb terápiás alternatívákkal szemben nem állnak rendelkezésre se klinikai vizsgálatból, se indirekt összevetésből származó adatok.

A komparátornak választott dupilumab jelenleg nem támogatott terápia Magyarországon.

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján a baricitinib-terápia alacsonyabb QALY érték mellett biztosít költség megtakarítást a komparátornak választott dupilumab-terápiához képest.

Az azonosított bizonytalansági tényezők közül a jelenleg egyedi méltányosság keretében finanszírozott dupilumab-terápia költsége módosíthatja számottevően az inkrementális költséghatékonysági ráta értékét.