

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Cibinqo 50 mg/ 100 mg / 200 mg filmtabletta, 28x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri a következő új létesítésre javasolt indikációs ponton:

„A Cibinqo közepesen súlyos és súlyos AD-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiket nem megfelelő eredménnyel kezeltek per os ciklosporinnal, vagy szisztémás szteroiddal, illetve akik nem tolerálták a korábbi szisztémás szteroidot, illetve akik nem tolerálták a korábbi szisztémás kezelést, vagy akiknél ez a kezelés aktuálisan ellenjavallott, vagy orvosilag ajánlott.”

A készítmény hatóanyaga, a D11AH08 ATC-kódú abrocitinib, mely jelenleg nem támogatott.

A **Cibinqo Cibinqo 50 mg/ 100 mg / 200 mg filmtabletta** alkalmazási előírásában szereplő terápias javallat a következő:

„A Cibinqo a közepesen súlyos vagy súlyos atopiás dermatitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Közepesen súlyos és súlyos AD-ben szenvedő felnőtt betegek, akiket nem megfelelő eredménnyel kezeltek per os ciklosporinnal, vagy szisztémás szteroiddal, illetve akik nem tolerálták a korábbi szisztémás szteroidot, illetve akik nem tolerálták a korábbi szisztémás kezelést, vagy akiknél ez a kezelés aktuálisan ellenjavallott, vagy orvosilag ajánlott.	abrocitinib	dupilumab, standard kezelés (SoC)	EASI-75 választ elérők aránya

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 atopiás 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, illetve egyedi támogatás keretében az indikációban engedélyezett dupilumab, upadacitinib és baricitinib terápiákban részesültek. Hazai érvényes szakmai irányelv és finanszírozási algoritmus jelenleg nem áll rendelkezésre.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a dupilumab kezelést jelölt meg komparátornak, de szcenárióelemzés keretében az elérhető standard terápiával (SoC) szemben is megvizsgálta az abrocitinib költséghatékonyságát.

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a dupilumab terápiának jelentős forgalma van, ugyanakkor jelenleg nem támogatott, kizárólag egyedi méltányossági kérelemre történő támogatás keretében férhető hozzá. Ezt figyelembe véve a SoC tekinthető elsődleges komparátornak.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

Az abrocitinib hatásosságát és biztonságosságát 3 db, fázis 3-as, randomizált, kettősvak, placebo kontrollált vizsgálatban értékelték monoterápiaként 12 héten át (JADE MONO-1 és MONO-2), illetve topikális kezeléssel kombinációban 16 héten át (JADE COMPARE). A vizsgálatokban az abrocitinibet két kezelési karon, 200 mg és 100 mg dózisokban kapták a betegek, továbbá a JADE COMPARE vizsgálatban a 4. kezelési karon dupilumab terápiában részesültek. A 3 vizsgálatba összesen 1616 főt vontak be. Elsődleges hatásossági végpontok az IGA 0 vagy 1 értéket legalább 2 pontos javulással elérő, illetve az EASI skálán legalább 75%-os javulást elérő betegek arányai voltak.

A naponta egyszer 100 mg vagy 200 mg abrocitinibbel kezelt betegek szignifikánsan nagyobb aránya érte el mindkét elsődleges végpontot, a 0 vagy 1 pontos IGA-t és/vagy az EASI-75-öt a 12. hétre vagy a 16. hétre, a placebót kapó csoporttal összehasonlítva. A MONO-1, MONO-2 és COMPARE vizsgálatban az alcsoportokban (pl. testtömeg, életkor, nem, rassz és korábbi szisztémás immunszuppressziós kezelés) a kezelés hatása összhangban volt a teljes vizsgálati populáció eredményeivel.

A JADE COMPARE vizsgálatban statisztikailag szignifikáns különbség dupilumabbal szemben kizárólag az abrocitinib 200 mg-os dózisa esetén volt megfigyelhető a 2. héten mért viszketés válasz tekintetében. A többi hatásossági végpont, illetve dózis esetén nem volt statisztikailag szignifikáns eltérés kimutatható.

4.2. Relatív hatásosság

Az abrocitinib és a komparátor terápiák relatív hatásosságára vonatkozó eredmények a 4.1 fejezetben ismertetett vizsgálatokból, továbbá az abrocitinib és dupilumabot közvetlenül összehasonlító klinikai vizsgálatból (JADE DARE), illetve a kérelemben említett hálózatos meta-analízisből (NMA) származnak, mely utóbbit ugyanakkor a Kérelmező nem mutatott be a beadványban.

A JADE DARE egy randomizált, kettős vak, kettős vak, aktívan kontrollált, multicentrikus vizsgálat, amelynek célja a naponta adagolt 200 mg abrocitinib és a kéthetente adott 300 mg dupilumab hatásosságának és biztonságosságának összevetése, olyan felnőtt betegek körében, akik közepesen súlyos vagy súlyos atópiás dermatitiszben szenvednek és betegségükre topikális kezelésben részesülnek.

A vizsgálat időtartama 26 hét volt, összesen 727 résztvevőt válogattak be. Az elsődleges hatásossági végpontokat a 2. (a PP-NRS skálán legalább 4 pontos javulást elérő betegek aránya) és 4. (EASI-90 választ elérő betegek aránya) heteken értékelték, a 16. héten pedig az egyik kulcsfontosságú másodlagos végpontot (EASI-90 választ elérő betegek aránya).

Eredmények:

- PP-NRS legalább 4 pontos javulás: 48,2% (43,0%-53,4%) abrocitinib vs. 25,5% (21,1% - 30,0%) dupilumab (különbség: 22,6%; 95% CI 15,8% – 29,5%; $p < 0,001$)
- EASI-90 arány: 28,5% (23,8%-33,2%) abrocitinib vs. 14,6% (10,9% - 18,2%) dupilumab (különbség: 14,1%; 95% CI 8,2% – 20,0%; $p < 0,001$)
- EASI-90 arány a 16. héten: 54,3% (49,2% – 59,5%) abrocitinib vs. 41,9% (36,8% – 47,0%) dupilumab (különbség: 12,5%; 95% CI 5,3% – 19,7%; $p < 0,001$)

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani modellben:

- a terápiás válasz kialakulásának időpontjára vonatkozó adatok a JADE COMPARE,
- a 16. hétre vonatkozó hatásossági adatok egy hálózatos meta-analízisből,
- az 52. hétre vonatkozó adatok az abrocitinib esetén a JADE-EXTEND ad-hoc elemzéséből, a dupilumab és SoC esetén a LIBERTY AD CHRONOS vizsgálatból,
- az 52. hetet követő terápiás válaszra vonatkozó adatok a 16. és 52. hét közötti eredmények extrapolációjából,

- a terápia megszakításra vonatkozó adatok az abrocitinib esetén a JADE EXTEND, a dupilumab esetén a LIBERTY AD SOLO vizsgálatokból,
- a mellékhatásokra vonatkozó adatok az abrocitinib és SoC esetén a JADE COMPARE, a dupilumab esetén a LIBERTY AD CHRONOS vizsgálatokból származnak.

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 abrocitinib terápia alapesetben a dupilumab, illetve másodlagos komparátorként a standard kezeléssel (SoC), kezelésként kerül összevetésre alapesetben mindegyik kombinációs terápiában. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az alapeseti beállítás szerint az elemzés első részében egy döntési fa alapján kerül meghatározásra azon betegkör aránya, akik az abrocitinib vagy komparátor terápiában részesültek és terápiás választ értek el (EASI mutató $\geq 75\%$ mértékű javulást elérők) először a 16. héten, majd ezt követően a 52. heti kiértékelést követően. A válasz reakciója szerint minden beteget bekezelésnek a fenntartó/követő kezelést kapó és halál állapotába kerülő csoportba, a betegek életútja innen egy Markov-modell segítségével követhető. Alapesetben a teljes modellezett időtáv 40 év, 6 hónapos ciklushosszokkal, tehát a betegkör életkorát (34 év) is figyelembe véve élethosszig tart.

A vizsgálati populáció célcsoportja a JADE COMPARE vizsgálat alapján került meghatározásra.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben az abrocitinib, dupilumab és SoC karok 16. és 52. heti terápiás válaszokra vonatkozó bemeneti adatait a JADE COMPARE vizsgálatból, egy hálózatos meta-analízis eredményeiből, a LIBERTY AD CHRONOS forrásból, valamint a JADE-EXTEND ad hoc elemzésből származtatják, az 52. hetet követő terápiás válasz megszűnése az alapesti feltételezés szerint lineáris, ezt a 16-52. heti adatok extrapolációjával mutatták be. A hasznossági adatok forrása alapesetben a Simpson 2017-es dupilumabra vonatkozó vizsgálata, ugyanakkor lehetőség nyílik az egyes beállítások mentén különböző feltételezések, mint kezelés-specifikus hasznosságok, a válaszadók közötti eltérő hasznosságok, életkor szerinti hasznosságok vizsgálatára, valamint a mellékhatások miatti hasznosságcsökkenési értékelésére. Az erőforrás-felhasználási mintázatok költségének forrása a NEAK által publikált 2019-es és 2020-as Statisztikai évkönyvei, OENO és HBCs adatbázis, valamint a Publikus Gyógyszertörzs, míg a gyakorisági adatok forrása szekunder források. A további gyógyszeres kezelések költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés eredményei 10 éves időtávon lettek bemutatva, ugyanakkor a kérelemben definiáltak szerint 40 éves időtávon történő modellezés indokolt. Ennek megfelelően TéF újra kalkulált eredményei a Kérelmező által megjelölt 40 éves alapeseti időtávon az abrocitinib terápia esetében dupilumab komparátorral szemben többlet-egészségnyereség mértéke dQALY 0,07, dköltség XXX Ft. Az abrocitinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke 7 427 019 Ft /QALY. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, bruttó nagykereskedelmi ár arányában számított árcsökkentés mértéke dupilumab komparátorral szemben XXX%.

Abrocitinib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a döntési fa responder állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a gyógyszer akvizíciós költségek és a nemkívánatos hatások kezelésének költségei.

Az abrocitinib terápia SoC komparátorral szemben 40 éves időtávon összehasonlítva többlet-egészségnyereség (dQALY 0,49) és magasabb várható költségek (dköltség XXX Ft) mellett az ICER értéke XXX Ft/QALY. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, bruttó nagykereskedelmi ár arányában számított árcsökkentés mértéke XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszámok kalkulációjához epidemiológiai adatok alapján saját becslést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám abrocitinib terápia esetében rendre XXX% - XXX% - XXX% - XXX%-os várható piaci részesedést, az 1., 2., 3., és 4. év végére 91 - 114 - 121 és 130 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az abrocitinib nagykereskedelmi áron számított kisserelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti (6 hónap) költsége XXX Ft. A terápián töltött idő nem ismert, a benyújtott vizsgálatok alapján 52 hetet lefedő adatok elérhetők. A gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben XXX Ft. A komparátor dupilumab éves kezelési költsége ezzel szemben XXX Ft, a SoC esetén a terápia éves költsége XXX Ft, amely tisztán gyógyszerköltség.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, bruttó nagykereskedelmi áron számított, abrocitinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX - XXX - XXX Ft és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben, ami tisztán gyógyszerköltség. A komparátor kezeléseket költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX - XXX - XXX - XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A benyújtott elemzés jelentős limitációja, hogy az egészség-gazdaságtani modellben alkalmazott bemeneti adatok forrása rendkívül heterogén (lásd részletesen 4.3 fejezetben), a kérelemben hivatkozott hálózatos meta-analízis mindössze a 16. hétre vonatkozó hatásossági adatok esetén szolgál forrásként. A többi modellezett végpont esetében a kérelmezett készítmény és komparátora közötti összehasonlítás naív indirekt összevetésnek tekinthető, ennél fogva a Kérelmező által bemutatott elemzésből származó eredmények jelentős bizonytalansággal terheltek.

A dupilumabbal szembeni relatív hatásosság megítélésre vonatkozó limitációk

- A Kérelmező nem nyújtotta be a kérelemben hivatkozott NMA-t, illetve az ebből származó, az abrocitinib és dupilumab relatív hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó eredményeket nem mutatta be az elemzésében. Ennél fogva a két terápia összehasonlítását a JADE COMPARE és JADE DARE klinikai vizsgálatok alapján lehetett elvégezni. A TéF ugyanakkor megjegyzi, hogy mind az angol NICE, mind a skót SMC nemzetközi HTA irodák jelezték a nyilvános értékelő jelentésükben, hogy a hozzájuk benyújtott NMA-k eredményei inkonzisztensek voltak a két terápia relatív hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan.
- A JADE COMPARE vizsgálatban a három fő hatásossági végpont tekintetében nem volt szignifikáns különbség az abrocitinib 100 mg dózisa és a dupilumab között. Az abrocitinib 200 mg dózisa a három fő végpont közül kizárólag a viszketés változásának tekintetében (2. héten mért viszketés-válasz) bizonyult szuperiornak a dupilumabbal szemben.

A klinikai vizsgálatokkal kapcsolatban azonosított limitációk

A JADE MONO-1 és MONO-2, illetve a JADE COMPARE vizsgálatokban a résztvevők kevesebb, mint 50%-a részesült korábban a betegségére kapott szisztémás gyógyszeres kezelésben. Ez az alábbi bizonytalanságokat veti fel:

- Nem megállapítható, hogy a vizsgálatokban megfigyelt korábbi terápiák alkalmazására vonatkozó arányok, tehát hogy a betegek több mint 50%-a nem részesült korábban szisztémás kezelésben, milyen mértékben tekinthető reprezentatívak a valós betegkörre nézve.
- Javasolt lenne továbbá megvizsgálni, hogy várható-e a hatásosságban különbség annak fényében, hogy korábban részesültek-e szisztémás kezelésben a betegek vagy nem, de eddig még közöltek ilyen bontásban végzett alcsoportelemzésből származó eredményeket.

Továbbá az eredményeket bemutató közleményekben nem található információ a szisztémás terápiák megoszlására vonatkozóan, így nem megállapítható, hogy betegek milyen arányban részesültek korábban ciklosporin, illetve szteroid kezelésben.

Limitációként azonosítható továbbá, hogy a klinikai vizsgálatok időtávja rövid (12, 16 és <52 hét) a való életben várható, hosszabb távú felhasználással összehasonlítva.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés egyik legfőbb limitációja, hogy az elsődleges komparátorként megjelölt dupilumab hatóanyag nem érhető el rutinszerű finanszírozás keretében, ezért a jelenlegi finanszírozási rendszerben a SoC terápia lett volna megfelelő alapeseti komparátor. Kiegészítő elemzés keretében indokolt lett volna a baricitinibbel történő összevetés bemutatása is.

A kérelmezett indikációs pont alapján nem megállapítható, hogy a terápiát monoterápiában vagy kombinációban fogják kapni a betegek, az elemzés ugyanakkor kizárólag kombinációs kezelések értékelésével került bemutatásra. Ha az abrocitinib vagy komparátor kezelések monoterápiában is elérhetők, akkor ennek egészség-gazdaságtani hatását minden karon kívánatos bemutatni a beadványban.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani modellben a dupilumab komparátorral szemben nem mutatta be a relatív hatásosságra vonatkozó adatokat tartalmazó hálózatos meta-analízis eredményeit és annak módszertanát, a benyújtott adatok alapján az abrocitinib terápiás válaszra vonatkozó szignifikáns hatásossági eredményei csupán a placebóval szemben érvényesek.

További limitáció, hogy a bemutatott klinikai vizsgálatok eredményei nem támasztják alá az elemzéstípus választását dupilumabbal szemben, mivel az egészségnyereség mértéke az alapeseti időtávon nem számottevő az abrocitinib karon, a költség-hasznossági elemzési típus nem igazolható, ezért a költség-minimalizációs elemzés is indokolható lett volna.

Standard kezeléssel szembeni hatásossági adatok validitását igazoló relatív mutatók nem kerültek megfelelően bemutatásra a támogatási kérelem részeként, szintén nem került benyújtásra az a szakértői vélemény, amely alapján a SoC részeként elérhető terápiák alkalmazási aránya meghatározásra került. Ez az egészség-gazdaságtani elemzésben nem számszerűsíthető, de az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása valószínűleg jelentős.

A terápiás válaszokra vonatkozó adatok extrapolációja nem teszi lehetővé a valós terápián töltött idő monitorozását.

Hatásossági adatok heterogén forrásokból származnak, melyekben kombinációs és monoterápiát egyaránt alkalmaztak, ezek eredményeit az elemzésben nem különítették el.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE javasolja az abrocitinib alkalmazását a közepesen súlyos és súlyos AD-ben szenvedő, 12 évnél idősebb személyek számára, akik szisztémás kezelésre jelöltek. Az alkalmazás feltétele, hogy a beteg nem reagált legalább 1 korábbi immunszuppresszáns terápiára. Amennyiben a betegség a kezelés 16. hetéig nem reagált megfelelően (legalább 50%-os csökkenés az EASI értékben és legalább 4 pontos csökkenés a DLQI értékében), akkor a terápiát fel kell függeszteni. Az iroda megjegyzi, hogy a placeboval szemben egyértelmű az abrocitinib hozzáadott előnye, ugyanakkor a dupilumabbal szemben bemutatott indirekt összevetés eredményei inkozisztensek a relatív hatásosság megítélése szempontjából.

Az SMC az abrocitinib korlátozott felhasználását javasolja, amennyiben az AD-ben szenvedő beteg legalább 1 korábbi terápiában részesült.

A CADTH-nál az értékelés jelenleg folyamatban van. Jelenleg az előzetes vélemény szponzor és kérelmező általi véleményeztetése történik, amely 2022.08.05-én fog lezárulni. A végső javaslat kiadására vonatkozóan eddig még nem közöltek céldátumot.

A HAS értékelése alapján az abrocitinib fontos terápia a kérelmezett indikációban (közepesen súlyos vagy súlyos atópiás dermatitisz kezelésében felnőtteknél, akik szisztémás kezelést igényelnek, ha a ciklosporin nem vált be, nem tolerálható vagy ellenjavallt). Ugyanakkor dupilumabbal szemben a hozzáadott klinikai előnyt kismértékűnek (ASMR IV) ítélték meg.

Az IQWiG dupilumabbal szemben jelentős hozzáadott előnyt azonosított a kérelmezett indikációs körben.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló klinikai evidenciák alapján az abrocitinib hatásos és biztonságos terápia a kérelmezett indikációban, ugyanakkor a dupilumab és SoC kezelésekkal szemben a hozzáadott terápiás előny mértéke pontosan nem meghatározható a TéF által alkalmazott módszertan alapján.

Az abrocotinib alkalmazásával többlet-egészségnyereség és többletköltség várható az atópiás dermatitisz kezelése során a jelenleg elérhető standard kezeléshez képest. Az abrocitinib a kérelmezett listaáron, hazai körülmények között nem tekinthető költséghatékonnak. Az abrocitinib támogatásba vételével egyértelműen támogatásiáramlás várható.