

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (2x)** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton:

EÜ100 66.

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

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

A **Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Asthma

Felnőttek, serdülők és 12 éves vagy idősebb gyermekek

A Dupixent a vérben lévő emelkedett eosinophil-számmal és/vagy emelkedett kilégzett nitrogénmonoxid-frakcióval (FeNO-val) kísért 2. típusú gyulladással 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.

Gyermekek (6 és betöltött 12 éves kor között)

A Dupixent a vérben lévő emelkedett eosinophil-számmal és/vagy emelkedett kilégzett nitrogénmonoxid-frakcióval (FeNO-val) kísért 2. típusú gyulladással járó súlyos asthma kiegészítő, fenntartó kezelésére javallott olyan 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél, akiknél a közepes vagy nagy dózisú inhalációs kortikoszteroid (ICS) és egy másik, fenntartó kezelésre alkalmazott gyógyszer nem biztosítja megfelelően az asthma kontrollját.

A készítmény emellett adható atópiás dermatitiszben, krónikus rhinosinusitiszben orrpolyózissal, prurigo nodulárisban és eozinofil oesophagitisben.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

A TéF kiemeli, hogy a készítmény alkalmazási előírásában szereplő betegkör szélesebb, mint a kérelmezett EÜ100 66.-os ponton jelenleg támogatott kezelésben részesíthető betegpopuláció, beletartoznak a 6-12 éves gyermekek is. Ezt a populációt a táblázatban PICO 2 populációként tüntettük fel.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor ^{&}	Végpont
PICO 1: 12 évesnél idősebb gyermekek, serdülők és felnőttek				
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Súlyos asztmás felnőtt betegek, akiknek a vérében emelkedett az eozinofil granulociták száma (legalább 300 sejt/ μ l,) emelkedett kilélegzett levegő FeNO szinttel vagy anélkül, ÉS az ICS + egy másik gyógyszer nem biztosítja az asztma kontrollt (évente ≥ 4 exacerbáció)	bázisterápia# + sc. dupilumab 200 mg 2 hetente (telítő dózis: 400 mg) OCS dependens vagy társbetegségekkel* bíró betegek esetében: sc. dupilumab 300 mg 2 hetente (telítő dózis: 600 mg)	bázisterápia# + orális kortikoszteroid és/vagy LAMA ÉS/VAGY biológiai terápia: anti-IgE: omalizumab anti-IL5: mepolizumab, reslizumab, benralizumab	exacerbációk éves rátája; FEV1 abszolút változása; orális kortikoszteroid dózisének csökkentése, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	QUEST és VENTURE vizsgálatok betegei (12+ éves)	kérelmezett indikációval megegyező	direkt összehasonlítás: bázisterápia# + placebo	exacerbációk éves rátája; FEV1 abszolút változása; orális kortikoszteroid dózisének csökkentése, biztonságosság, életminőség
	az egyes összehasonlításoknak megfelelően a QUEST vizsgálat betegeiből képzett alpopulációk ^{&} (12+ éves)		indirekt összehasonlítás: bázisterápia# + omalizumab: 75-600 mg 2 vagy 4 hetente s.c. benralizumab: 30 mg s.c. 3 x 4 hetente, majd 8 hetente mepolizumab: 100 mg 4 hetente s.c.	nem került bemutatásra
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	az egyes összehasonlításoknak megfelelően a QUEST vizsgálat betegeiből képzett alpopulációk ^{&}	kérelmezett indikációval megegyező	az indirekt összehasonlításban alkalmazott dózisok	QALY

PICO 2: 6-12 éves gyermekek				
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Súlyos asztmás 6-12 éves gyermekek, akiknek a vérében emelkedett az eozinofil granulociták száma és/vagy a kilélegzett levegő FeNO szintje, ÉS az ICS + egy másik gyógyszer nem biztosítja az asztma kontrollt	15-30 kg: 100 mg kéthetente vagy 300 mg 4 hetente 30-60 kg: 200 mg kéthetente vagy 300 mg négyhetente 60 kg +: 200 mg kéthetente	bázisterápia# + orális kortikoszteroid és/vagy LAMA ÉS/VAGY biológiai terápia: anti-IgE: omalizumab	exacerbációk éves rátája; FEV1 abszolút változása; orális kortikoszteroid dózisának csökkentése, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	VOYAGE vizsgálat betegei	kérelmezett indikációval megegyező	direkt összehasonlítás: bázisterápia# + placebo	exacerbációk éves rátája; FEV1 abszolút változása
			Indirekt összehasonlítást az elérhető biológiai kezelésekkel szemben a beadvány nem mutatott be	
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	VOYAGE vizsgálat betegei	kérelmezett indikációval megegyező	bázisterápia	QALY

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján. ICS: inhalációs kortikoszteroid, OCS: orális kortikoszteroid. *a komparátor függ az asztma altípusától (emelkedett IgE szint vagy emelkedett eozinofil-szint dominálja a klinikai képet); * társbetegség: súlyos krónikus rhinosinuszitis vagy orrpolipózis, #bázisterápia= nagy dózisú inhalációs kortikoszteroid + hosszú hatású hörgőtágító/hosszú hatású muszkarin agonista/teofilin/rövid hatású hörgőtágító

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Súlyos asztma kezelésében a rövid hatású béta-agonisták, az orális / inhalációs szteroidok, antileukotrién szerek, hosszúhatású muszkarin antagonisták, valamint ezek kombinációja mellett a perzisztens, nem kontrolált betegségben biológiai terápiák és egyéb nem biológiai kezelések alkalmazhatók. A 2023-as Global Initiative for Asthma (GINA) jelentése az orális kortikoszteroidokat (OCS) *last resort* kezelésnek tekinti, elsősorban a mellékhatásai miatt.

A biológiai terápia szereit a következők:

- anti-IgE: omalizumab,
- anti-IL5: mepolizumab, reslizumab, benralizumab,
- anti-IL4: dupilumab,
- anti-TSLP (thymus stromális lymphopietin): tezepelumab.

A hatályos felnőtt és serdülő asztmás betegek vonatkozó irányelv az alábbi megállapítást teszi a dupilumabbal kapcsolatban:

Ajánlás 28.

A dupilumab szakmai indikációja az asztma fenntartó kezelésének 5. lépcsőjén, tehát nagydózisú ICS+LABA mellett:

- tartós szisztémás kortikoszteroid kezelést igénylő súlyos asztma VAGY
- gyakori szisztémás kortikoszteroid kezelést igénylő exacerbációkkal járó súlyos asztma ÉS T2-es típusú asztma bizonyított jelenléte, amely igazolható az alábbi módokon:
- keringő eozinofil szám $\geq 300/\mu\text{L}$ vagy FENO (kilélegzett levegő nitrogén-monoxid szint) ≥ 25 ppb.

(Ajánlás erőssége: javasolt)

A 2023-as GINA kiemeli, hogy biológiai terápiát csak súlyos asztmában javasolnak, és csak akkor, ha a bázisterápia optimalizálása nem járt terápiás sikerrel. A 2023-as GINA magas (A szintű) evidenciákkal megalapozott kezelésnek tekinti a dupilumabot 6 évesnél idősebb betegek kezelésére. A dupilumabot a GINA a hazai ajánlással azonos betegkör számára javasolja.

2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Magyarországon a finanszírozási eljárásrend alapján az asztma kezelésének 5. terápiás lépcsőjében a következők kezelési lehetőségek állnak rendelkezésre:

- 4. lépcső gyógyszerei + per os szteroid
- 4. lépcső gyógyszerei + anti-IgE
- 4. lépcső gyógyszerei + per os szteroid + anti-IgE
- 4. lépcső gyógyszerei + anti-IL5/anti-IL5-R
- 4. lépcső gyógyszerei + per os szteroid + anti-IL5/anti-IL5-R.

2. táblázat: A súlyos asztma kezelésére alkalmazható biológia terápiák Magyarországon

Készítmény	Hatóanyag	hatásmechanizmus	támogatás	Támogatott/indikációs életkor
Cinqaero	reslizumab	IL5 gátló	EÜ100 66.	18+ / 18+
Fasenra#	benralizumab	IL5-R gátló	EÜ100 66.	18+ / 18+
Nucala*	mepolizumab	IL5 gátló	EÜ100 66.	18+ / 6+
Xolair	omalizumab	IgE gátló	EÜ100 28.	6+ / 6+
Dupixent	dupilumab	IL-4R/IL-13R gátló	-	? / 6+

Forrás: saját szerkesztés. *A TéF felhívja a figyelmet, hogy az EÜ100 66.-os pont szerint támogatott anti-IL5/IL5-R készítmények gyermekek számára nem támogatottak, csak felnőttek kezelésére, azonban a mepolizumab adható gyermekeknek is az alkalmazási előírása alapján. # a szubkután Fasenra az EMA indikáció szerint csak felnőtteknek adható, az FDA szerint 12 éves kortól, a GINA is ennek megfelelően ajánlja.

A hazai ajánlás szerint a LAMA készítmények a 4. és 5. lépcsőn is hozzáadhatók a kezeléshez, azonban a finanszírozási eljárásrendben nem szerepelnek, emelt támogatással csak COPD-ben érhetők el, asztmában átlag alatti (normatív 25%) támogatással érhetők el.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a tezepelumab (Tezspire) társadalombiztosítási befogadási eljárása folyamatban van (AT011/159/2023).

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az asztma altípusától függően választható a komparátor terápia:

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

Bemutatásra a kérelem egészség-gazdaságtani mellékletében a dupilumabot a benralizumab és a mepolizumab terápiákkal összehasonlító alcsoport-elemzések kerültek.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, azonban a költséghatékonysági eredmények részletes bemutatása a reslizumab és omalizumab kezeléssel szemben indokolható lett volna.

A TÉF felhívja a figyelmet, hogy a gyermekek esetében a költséghatékonyságot csak a bázisterápiával szemben mutatta be a Kérelmező.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

Felnőttek és 12 évesnél idősebb serdülők

A QUEST egy fázis III-as, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált, 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 kezelésekkel egyező térfogatú placebo-ra randomizálták. Az alkalmazási előírásba alapesetben 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 kérdőívben 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.

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.

Gyermekek (6-12 éves)

A VOYAGE egy 52 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, melybe 408, 6-12 éves, közepesen súlyos vagy súlyos asztmában szenvedő beteget vontak be. A betegeket a testtömegük (≤ 30 kg vagy > 30 kg) alapján kéthetente egyszer alkalmazott dupilumabra (N=273) vagy placebo (N=135) randomizálták. Az elsődleges végpont az 52 hetes, placebokontrollos időszak alatti súlyos exacerbációs események évesített aránya volt, a lényeges másodlagos végpont pedig a bronchodilatátor adása előtti várt FEV1 százalékos értékének a 12. héten a kiindulási értékhez képest mért változása.

A $>300/\mu\text{l}$ eozinofil számmal bíró gyermekekben az éves exacerbációs ráta az 52. héten 0,235 volt a dupilumab csoportban (n=175), és 0,665 a placebo karon (n=82), RR: 0,353 [0,222; 0,562]; $p < 0,0001$.

A bronchodilatátor alkalmazása előtti FEV1 LS átlagos változása a kiinduláshoz képest a 12. héten 0,22 l volt a dupilumab-csoportban és 0,12 l a placebo-csoportban, az LS átlagos különbsége a placebohoz képest pedig 0,10 l volt [95%CI: 0,03; 0,17]. A százalékos változás 10,15% vs. 4,83, különbség: 5,32% [1,76; 8,88].

Az ACQ-7-IA és a PAQLQ(S)-IA javulását ugyancsak megfigyelték a 24. héten, mely még az 52. héten is fennállt.

Hosszú távú kiterjesztett vizsgálatban (EXCURSION) 365, asztmában szenvedő 6-12 éves gyermeknél a hospitalizációt és/vagy sürgősségi ellátást igénylő exacerbációk számának tartós csökkenését és a szisztémás orális kortikoszteroidok expozíciójának csökkenését figyelték meg. A tüdőfunkció több paraméterének tartós javulását figyelték meg. A hatásosság fennmaradt az összesen legfeljebb 104 hetes kumulatív kezelési időszak alatt.

4.2. Relatív hatásosság

A **TéF felhívja a figyelmet**, hogy a kérelmezett indikációra jellemző szűkítések mentén *együttesen* képzett populációról nem érhető el adat egyik komparátorral szemben sem.

3. táblázat: A finanszírozott populáció összehasonlítása az elemzés populációjával

Szűkítés	Finanszírozott populáció	Egészség-gazdaságtani elemzés
ICS dózisa a bázisterápiában	nagydózisú	közepes- és nagydózisú
eozinofil szám	$> 300/\mu\text{l}$	$> 150/\mu\text{l}$

	FeNO alapú szűkítés <i>nélkül</i>	vagy FeNO ≥ 25 ppb
OCS	tartós OCS kezelés vagy ≥ 4 súlyos exacerbáció a megelőző 12 hónapban	≥ 4 súlyos exacerbáció a megelőző 12 hónapban külön kezeli az OCS-t kapó betegeket
életkor	18+	6-12 éves / 12+

Forrás: Téf szerkesztés a beadvány és a finanszírozási eljárásrend alapján.

Az egyéb populációkban az alábbi relatív hatásossági adatok érhetők el:

Dupilumab vs. bázisterápia (placebo)

A kérelemben a relatív hatásossági adatok a bázisterápiával szemben a QUEST, VENTURE és VOYAGE vizsgálatokból és azok *post-hoc* elemzéseiből származnak.

A Kérelmező a beadványban ismertette Bourdin és mtsai *post-hoc* elemzését, ahol a kérelmezett indikációnak részben megfeleltethető (megelőző exacerbáció számra/OCS-re nem történt szűkítés) nagy dózisú ICS + EOS $>300/\mu\text{L}$ alcsoportban a 200 mg-os dupilumab 59%-kal, a 300 mg-os 66%-kal csökkentette az exacerbációk éves arányát. A FEV1 változása a kiinduláshoz képest ugyanebben az alcsoportban a 200 mg dupilumab vs. placebo összehasonlításban 0,15 l vs. 0,45 l volt LS mean különbség: 0,30 [95%CI: 0,18; 0,41]; $p < 0,0001$; $n=102$ vs. 62. Az ACQ-5 skálán 0,5 pontos változást az 52. hétre elérő betegek arányában nem volt szignifikáns a különbség a 200 mg dupilumab és a placebo között a nagy dózisú ICS-t kapó betegek alcsoportjában (69,3% vs. 66,2%; $n=280$ vs. 148).

Dupilumab vs. biológiai kezelések:

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

A beadvány és a Téf által elvégzett irodalomkeresés számos metaanalízist azonosított, amelyek súlyos asztmában a dupilumabot a többi biológiai terápiával hasonlították össze, számszerűleg némely esetben a dupilumab előnye kifejezettebb volt, azonban többnyire nem volt statisztikailag szignifikáns, és egyik sem a kérelmezett indikációnak megfelelő populációra készült.

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

Az egy exacerbáció elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő /betegszám kiszámítása az indirekt összehasonlítás és a *post-hoc* elemzés módszertani korlátai miatt nem megvalósítható.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés a QUEST és a VENTURE vizsgálatok *post-hoc* analízisének alapszik. Az *post-hoc* analízis módszertana nem került részletes bemutatásra a kérelemben.

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).

Az egyéb biológiai terápiákkal szemben elvégzett indirekt összehasonlítás nem került bemutatásra a beadványban.

A modellben az al csoportok mentén képzett betegkohorszok (OCS-dependens/ nem OCS dependens felnőtt és serdülő és nem OCS dependens gyermek populáció) kerülnek elkülönítésre.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4. táblázat: A dupilumab gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Ciklusonkénti összeg - 4 hét
Dupixent 200 mg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Dupixent 300 mg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TEF 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+bázisterápia terápia alapesetben a bázisterápiával, illetve kiegészítésként a mepolizumab+bázisterápia és benralizumab+bázisterápiákkal kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 hetes ciklusokban felnőtt és serdülő populációban 50,9 éves, gyermek populációban 91,0 éves időtávval tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, a QUEST, VENTURE és VOYAGE vizsgálatok mintáját alapul véve készítették el azon betegek al csoportjaiban, akiknek 2-es típusú gyulladással járó asztmájuk van (felnőttek, serdülők, 12 évnél idősebb gyerekek, 6-12 éves gyerekek). A modellben az al csoportok mentén képzett betegkohorszok (OCS-dependens/ nem OCS dependens felnőtt és serdülő és nem OCS dependens gyermek populáció) kerülnek elkülönítésre. Az OCS-dependens betegek és gyermek kohorsz arányát a modellben 0%-osnak feltételezik az alapeseti beállítás szerint.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az alkalmazott modellstruktúra 3 fő egészségi állapotot („Kizárólag bázisterápián”, „Add-on terápián és bázisterápián” és „Egyéb okok miatt elhalálozó”), valamint 5 al-állapotot definiál a betegek számára. Az 5 al-állapot közül kettő a napi asztmás állapotokat képezi le (kontrollálatlan/kontrollált asztma), míg kettő az asztmás megbetegedések előrehaladottabb stádiumát (mérsékelt/súlyos exacerbáció), a végső állapot a halál, amelyben minden egyéb állapotból bekerülhetnek betegek. A 4 al-állapotú modell nem tesz különbséget a kontrollált és nem kontrollált asztma között, ezt az OCS felnőtt betegkörben alkalmazzák.

A dupilumab hatásosságára vonatkozó adatok a felnőtt betegcsoportban a QUEST és VENTURE klinikai vizsgálat post hoc analíziséből és NICE értékelésekből, míg a gyermekpopulációban a VOYAGE vizsgálatból származnak. Az általános populáció túlélési statisztikái szekunder adatforráson, a hasznossági adatok az engedélyezés alapjául is szolgáló QUEST és VOYAGE vizsgálatokon, valamint szekunder forrásokon 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 elemzésében **nem OCS-dependens felnőtt és serdülő** populációban a dupilumab+bázisterápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,52 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az alapeseti komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 51 éves időtávon. A dupilumab+bázisterápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (8 535 905 Ft /QALY). A nem OCS-dependens felnőtt és serdülő populációban a releváns küszöbérték eléréséhez szükséges árcsökkentés mértéke legalább XXX%.

OCS-dependens felnőtt és serdülő populációban a dupilumab+bázisterápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,21 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az alapeseti komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 51 éves időtávon. A dupilumab+bázisterápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (8 535 905 Ft /QALY). Az OCS-dependens felnőtt és serdülő populációban a releváns küszöbérték eléréséhez szükséges árcsökkentés mértéke legalább XXX%.

Nem OCS-dependens gyermek populációban a kérelmezett terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,41 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az alapeseti önállóan alkalmazott bázisterápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 91,0 éves időtávon. A dupilumab+bázisterápia alapesetben számított ICER-e XXX Ft/QALY, amely szintén magasabb, mint a GDP másfélszeresében meghatározott küszöbérték. A nem OCS-dependens gyermek populációban a releváns küszöbérték eléréséhez szükséges árcsökkentés mértéke legalább XXX%.

A dupilumab+bázisterápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a kontrollált asztma állapotában (felnőttek esetén a kontrollálatlan asztma állapotában is) eltöltött időből, míg a többletköltségek forrása a gyógyszeres terápia akvizíciós költségeiből származnak. Az exacerbációhoz kapcsolódó elkerült költségeiből ugyanakkor megtakarítások várhatók.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező epidemiológiai és finanszírozói adatok retrospektív elemzésére építve készítette el számításait, összesen a befogadást követő negyedikévre 1200 fő biológiai terápiában részesíthető beteget becsülve. A befogadás utáni első négy évben a Kérelmező a kezelésbe bevonható betegek számát rendre 31, 68, 99 és 130 főre becsülte (3%, 6%, 9% és 11%

piacirészesedést feltételezve). A társbetegségekkel (atópiás dermatitisz / rhinoszinuszitisz + 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.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a gyermek populációban a Kérelmező nem becsülte meg a kezelt betegszámot.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a dupilumab listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft. A Dupixent éves költsége bruttó fogyasztói áron számítva az első évben XXX Ft, mely a 2. évre XXX Ft lesz. A Kérelmező számításaiban a mepolizumab (Nucala), a benralizumab (Fasenra) és reslizumab (Cinqaero) komparátorokat tekintette komparátoroknak. A komparátorok gyógyszeres kezelésének éves költsége bruttó fogyasztói áron számolva: mepolizumabnál XXX Ft, a benralizumab költsége az 1. évben XXX Ft, a 2. évben XXX Ft, a reslizumab költsége XXX Ft, az omalizumab éves terápiája XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a Dupixent terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben, ebből a Dupixent 300 mg terápia XXX, XXX, XXX és XXX Ft, a Dupixent 200 mg terápiáé XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

A komparátorok költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a gyermek populációval a Kérelmező nem számolt a kasszahatás becslése során.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A kérelmezett indikációra jellemző szűkítések mentén együttesen képzett populációról nem érhető el adat egyik komparátorral szemben sem, így **a relatív hatásosság nem ítéltető meg a kérelmezett indikációnak megfelelő szűkített populációban.** A klinikai többletelőnyről szóló konklúzió emiatt az orvosszakmai evidenciákkal jellemzett populációra vonatkozik, mely tágabb.

FeNO alapú indikáció a hazai finanszírozásrendben jelenleg nem szerepel. A készítmény legutóbbi TÉB tárgyalásán (2021.02.10.) a Tüdőgyógyászat szakmai kollégium a FeNO helyett a 300/ μ L feletti eozinofil-számot és az atópiás jelleg meglétét, illetve az OCS-dependenciát vagy az évenként ≥ 4 exacerbációt javasolta felírási kritériumként.

Az egészség-gazdaságtani elemzésben alkalmazott *post-hoc* analízis módszertana nem került részletes bemutatásra a kérelemben. Az egyéb biológiai terápiákkal szemben elvégzett indirekt összehasonlítás szintén nem került bemutatásra a beadványban. A biológiai komparátorokkal szemben a relatív hatásosság semelyik populációban sem ítéltető meg, a klinikai többletelőny megléte nem megállapítható.

A betegszám becslése során a magasabb dózist a társbetegségekkel bíró betegekre számolja a Kérelmező.

A terápiás lépcsőkön való lejjebb lépésre a biológiai terápiák esetében nincs ajánlás, a kezelés feltételezhetően csak hatástalanság esetén hagyható el.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a VOYAGE és QUEST vizsgálatokban az alcsoportszűkítések miatti alacsony elemszámú minták eredményeit nem implementálták a modellbe. Ehelyett az EMA törzskönyv alcsoport adatait használják helyettesítő változóként és (regressziós modellekből számolt) szorzókat alkalmaznak az exacerbáció kockázatának számítására az $EOS \geq 150$ sejt/ μ L VAGY $FeNO \geq 25$ ppb (serdülő és felnőtt) / $FeNO \geq 20$ ppb (gyermek), ≥ 4 exacerbáción átesett alcsoportokban.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a regressziós modellből származtatott szorzók meghatározásának módszertana nem validálható, az ezekből származó eredmények torzítási kockázata az elemzés keretein belül nem mérhető.

A modell alapján nem határozható meg, hogy az alcsoportok mentén képzett betegkörök (OCS-dependens/ nem OCS dependens felnőtt és serdülő és nem OCS dependens gyermek populáció) aránya.

A QUEST és VOYAGE klinikai vizsgálatok eredményeiből hiányosan érhetők el az átmeneti valószínűségek a teljes betegkörben és a válaszadók csoportjában, ami az átmeneti valószínűség mátrixok felhasználhatóságát jelentősen befolyásolja, valamint az inkrementális költségekre és az egészségnyereségre is hatással van. Az eltérések pontos mértéke nem számszerűsíthető.

Az általános populációban a legfrissebb elérhető adatok alapján a 9 és 49 éves korban várható élettartam rendre 67,05 és 28,46 év, ami alapján az elemzés időtávja túlzó lehet.

A VOYAGE *post-hoc* vizsgálatában mért hasznossági értékek nem kerültek a modellbe, a gyermekpopuláció életminőségi eredményeinek megbízhatósága nem megítélhető, a limitáció az egészségnyereségre van vélhetően nem jelentős mértékű hatással.

A Nucala kiszerezésihez dobozforgalomhoz kötött szerződés (újra kötése folyamatban), míg a Fasenra-hoz 2023. december 31-ig támogatásvolumen szerződés lesz érvényben, ezen készítmények listaára ezért a publikus ártól eltérő lehet.

A Kérelmező kísérő iratban tett nyilatkozata alapján reguláris finanszírozás keretében is biztosítja az egyedi méltányosság keretében vállalt nettó árat (XXX Ft). Fontos megjegyezni ugyanakkor, hogy a korábbi támogatási kérelem óta a gyógyszeripari vállalkozások által fizetendő különadót, melynek eredményeképp a dupilumab jelen készítménye esetén a 40%-kal csökkentett termelői ár XXX Ft lenne.

8. Nemzetközi kitekintés

A NICE 2021. decemberi állásfoglalásában a 200 mg dózisú készítményt befogadásra javasolta azon 12 évesnél idősebb betegek számára, akiknél $\text{EOS} \geq 150/\mu\text{l}$ ÉS $\text{FeNO} \geq 25\text{ppb}$, vagy évente több mint 4 exacerbációjuk van, de csak akkor, ha nem alkalmasak anti-IL5/R kezelésre, vagy nem reagáltak arra, amennyiben a cég az árkedvezményt tartani tudja. A kezelést le kell állítani, ha az éves exacerbációk száma nem csökken legalább 50%-kal. Jelentős kielégítetlen szükségletet azonosítottak az anti-IL5/R kezelésre nem alkalmas/nem reagáló betegek körében, ahol a dupilumab az OCS elkerülésével járhat.

A francia HAS 2022. júniusi állásfoglalásában minor többletelőnyt állapított meg (SMR: important, ASRM: mineur/IV) a gyermek populációban, kiemelve, hogy indirekt összehasonlítás hiányában az omalizumabhoz és a mepolizumabhoz képest a terápiás helye nem határozható meg. Felnőttel és serdülők esetében 2019-ben befogadásra javasolta, minor többletelőnyt állapítottak meg (SMR: important, ASRM: mineur/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 klinikailag nem 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 esetében nem állapított meg többletelőnyt a bázisterápiával szemben. A G-BA 2020-02-20-án kelt döntése ezt jóváhagyta, fő indokként a nem megfelelő komparátort jelölték meg, a bázisterápia véleményük szerint tovább eszkalálható lett volna az 5. lépcső releváns komparátor készítményeivel (omalizumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab, LAMA), azonban ezekkel szemben a kérelmező nem mutatott be indirekt összehasonlítást.

A skót SMC 2021. márciusában befogadásra javasolta, az alábbi, szűkített betegkörben: 12 évesnél idősebb betegek, $\text{EOS} \geq 150/\mu\text{l}$ ÉS $\text{FeNO} \geq 25\text{ppb}$, és évente több mint 4 exacerbációjuk van, nem reagáltak anti-IgE vagy anti-IL5/R kezelésre, amennyiben a cég az árkedvezményt tartani tudja.

Az ír NCPE gyorsított eljárásban vizsgálta 12 évesnél idősebb betegek körében, nem találták költséghatékonyak.

A kanadai CADTH 2021. augusztusi állásfoglalásában az alábbi feltételekkel javasolta befogadásra: olyan 12 évesnél idősebb betegek, akiknek az asztmája nagy dózisú ICS+LABA mellett nem kontrollált, $\text{EOS} \geq 150/\mu\text{l}$ vagy OCS kezelésre szorulnak. Amennyiben az exacerbációk száma vagy az OCS dózisa nem csökken, az asztma-kontroll nem javul, a kezelést fel kell függeszteni. A költséghatékonyság eléréséhez számított árcsökkentés mértéke 93%.

9. Konklúzió

A kérelmezett indikációra jellemző szűkítések mentén együttesen képzett populációról nem érhető el adat egyik komparátorral szemben sem, így a relatív hatásosság nem ítélt meg a finanszírozható indikációnak megfelelő szűkített populációban, a klinikai többletelőnyről konklúzió nem alkotható. A klinikai többletelőnyről szóló konklúzió az értékelés 3.4.2. fejezetében emiatt az orvosszakmai evidenciákkal jellemzett populációra

vonatkozik, mely tágabb, mint a jelenleg biológiai kezelésben részesített betegkörök (EOS>150/μl vagy FeNO alapú szűkítés).

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a dupilumab+bázisterápia alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a bázisterápia önállóan komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető, azonban a többletelőny pontos mértéke nem számszerűsíthető. Ugyanakkor az elemzés nem a finanszírozható indikációnak megfelelő PICO-ra vonatkozik. A benyújtott elemzés alapján a bázisterápia komparátorral szemben a dupilumab+bázisterápia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron sem gyermek populációban, sem felnőtt és serdülő populációban nem tekinthető költséghatékonynak. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között gyermek populációban legalább XXX%-os, a felnőtt nem-OCS-dependens populációban legalább XXX%-os, felnőtt OCS dependens betegkörben legalább XXX%-os termelői árcsökkentés lehet szükséges a dupilumab+bázisterápia költséghatékonyságának igazolásához. A dupilumab társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

A terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése szükséges.

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

- az elemzés populációja nem teljes mértékben egyezik a finanszírozási eljárásrend szerint támogatott kezelésben részesíthető betegkörrel (gyermekek, eozinofil-szám és ICS dózis), emiatt a finanszírozható indikációnak megfelelő PICO-ban költséghatékonyági konklúzió a benyújtott elemzés alapján nem alkotható;
- a biológiai terápia komparátorokkal szemben a relatív hatásossági adatok forrásai nem kerültek bemutatásra;
- a hatásosság meghatározásához használt szorzók számításának módszertana nem validálható