

Nyilvános Összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2X és Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2X** készítmények társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányulnak. A kérelem a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött támogatására irányul a következő új, létesítésre javasolt EÜ100 indikációs ponton.

„Felnőttek és serdülők és 12 éves vagy idősebb gyermekek

A Dupixent közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek.

6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekek

A Dupixent súlyos atopiás dermatitis kezelésére javallott olyan 6 és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek.”

Kérelmezett indikáció:

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

A dupilumab alkalmazási előírásában szereplő, jelen kérelem szempontjából releváns terápiás javallat a következő:

„Felnőttek és serdülők és 12 éves vagy idősebb gyermekek

A Dupixent közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek.

6 hónapos és betöltött 12 éves kor közötti gyermekek

A Dupixent súlyos atopiás dermatitis kezelésére javallott olyan 6 hónapos és betöltött 12 éves kor közötti gyermekeknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek.”

A TéF felhívja a figyelmet, hogy jelen értékelés a serdülő és gyermek indikációkra vonatkozik, a felnőttekre vonatkozó kérelem értékelése a 74/23-as regisztrációs számú dokumentumban található.

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2X Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2X
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Sanofi Winthrop Industrie 82 avenue Raspail 94250 Gentilly Franciaország
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/17/1229/014 EU/1/17/1229/018
Forgalomba hozatal dátuma:	2017. szeptember 26.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező készítmény.
A készítmény speciális jellemzője:	A készítmény nem áll fokozott felügyelet alatt.
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2023. május 5-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2023. június 26-i véleményezési határidővel. A Kérelmező módosított formában nyújtotta be a 200428/1 NEAK regisztrációs számú 2020-ben megfogalmazott kérelmét: 6-12 éves gyermekek súlyos atopiás dermatitisének kezelésére is kéri a Dupixent támogatását, mellékeli az erre vonatkozó hatásossági/biztonságossági bizonyítékokat, a serdülőkori alkalmazásra vonatkozó újabb klinikai vizsgálati eredményt; valamint az új releváns irányelvet. Kiegészítésként mellékelte egy kísérőlevelet, amelyben összefoglalta a hatóanyag jelen indikációjában benyújtott támogatási kérelméhez készült elemzéseinek megtett módosításait.

2. Előzmények

A **Dupixent 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2X** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelme korábban már átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak (TéF) 200428/1 NEAK regisztrációs számmal 2020. május 6-i érkezési, valamint 2020. június 18-i véleményezési határidővel. Jelen támogatási kérelem a fent említett készítményen túl a **Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2X** készítményre is vonatkozik.

A korábbi kérelem a nevezett termék **tételes támogatását kérte az alábbi indikációban:**

A Dupixent közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek.

A készítmény TÉB tárgyalására 2020. július 15-én került sor. A TÉB a készítmény **feltételes támogatása** mellett döntött a 12-18 éves serdülők esetén¹:

„A TÉB a 12 éves vagy idősebb serdülőknél feltételesen támogatja a készítmény támogatását a szükséges fedezet rendelkezésre állása esetén, azonban az evidenciák limitáltsága miatt felnőttek esetében nem támogatja a készítmény támogatását.”

Orvosszakmai értékelés

A Kérelmező a 200428/1 NEAK regisztrációs számmal 2020-ban benyújtott kérelmében bemutatta a betegséget, az epidemiológia jellemzőket és a gyermekkori AD kezelésében fennálló kielégítetlen szükségletet. Jelen kérelemben a 6-11 éves gyermekek betegségterhének jellemzésére a Kérelmező bemutatja a betegség 6-11 éves gyermekek életminőségére gyakorolt hatását, a viszketés és alvászavar, gyakori fellángolások okozta depresszió, szorongás pszichológiai következményeit,^{2 3} valamint a gyakori komorbiditást (pl. allergiás rhinitis, asthma, ételallergia).⁴

EuroGuiDerm ajánlás

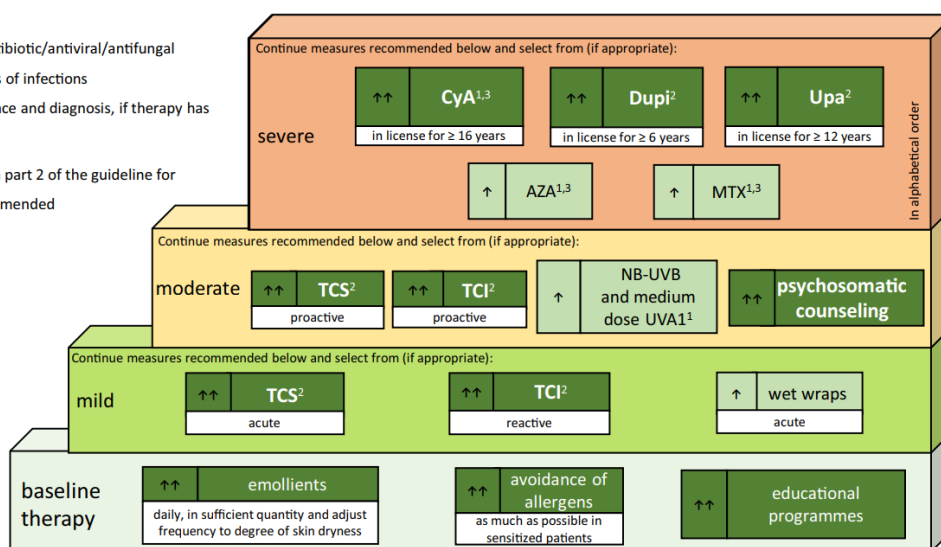
A 2022-es EuroGuiDerm guideline az atopiás dermatitis (AD) szisztémás kezelésre vonatkozó, bizonyítékon és konszenzuson alapuló szakértői ajánlás.⁵ Az irányelv mind a hagyományos immunszuppresszív kezelést, mind a biológiai terápiákat (monoklonális antitest, Janus-kináz inhibitor) is tárgyalja. A serdülők és gyermekek kezelésére vonatkozó algoritmusban a hagyományos szisztémás immunszuppresszív szerek közül a ciklosporin adható 16 éven felüli serdülőknél, a többi immunszuppresszív kezelést off-label alkalmazzák. A biológiai terápiák közül az ajánlásban dupilumab és upadacitinib biológiai terápiák szerepelnek súlyos betegségben (1. ábra). A monoklonális antitestek és JAKI-k eltérnek a válasz kialakulásának ideje, a várható relapszus ideje, a leggyakoribb mellékhatások és a monitorozandó laboratóriumi vizsgálatok tekintetében. A dupilumab adásánál nem szükséges a beteg rendszeres laboratóriumi monitorozása. A JAK-inhibitor kezelés mellett a vérkép, lipid-profil és májfunkciók monitorozása szükséges.

A dupilumab rövid távú hatásosságára és relatív hatásosságára vonatkozó evidenciákat magas szintűnek, a biztonságosságra vonatkozóakat közepes szintűnek értékelték. Az 52 hetes hosszú távú vizsgálatok végpontjánál a torzítási kockázatot alacsonynak találták.

Az upadacitinib rövid távú hatásosságára vonatkozó bizonyítékok alacsony, a biztonságosságra vonatkozóak nagyon alacsony szintűek.

Stepped-care plan for children and adolescents with atopic eczema

- Add antiseptic/antibiotic/antiviral/antifungal treatment in cases of infections
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to Table 2 in part 2 of the guideline for TCS classes recommended



¹ refer to guideline text for restrictions, ² licensed indication, ³ off-label treatment
 ↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention
 For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline
 AZA=azathioprine; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=metotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Upa=upadacitinib;
 UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B



Symbols	Implications (adapted from GRADE ¹)
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice.
↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not.
0	We cannot make a recommendation.
↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that choice.
	No recommendation.

1. ábra Gyermekek és serdülők atopiás dermatitisének kezelési algoritmus

Forrás: Wollenberg et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022

Klinikai vizsgálatok

A klinikai vizsgálatokban a betegség súlyosságát, a tünetek változását és a HRQoL-t értékelték.

A betegség súlyosságát az Investigator Global Assessment (IGA), Eczema Area and Severity Index (EASI) és a Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) eszközökkel értékelték.

A tüneti változás méréséhez a Pruritus Numerical Rating Scale (pruritus NRS) és Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) eszközöket használták.

A HRQoL értékelésénél Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) használtak.

- 12-17 éves korosztály klinikai vizsgálatai

A LIBERTY AD ADOL (AD-1526, NCT03054428)⁶ kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált, multicentrikus, fázis 3-as vizsgálatba 251 12-17 éves, közepesen súlyos és súlyos AD-ben szenvedő beteget vontak be, a vizsgálat 16 hetes volt. A vizsgálat leírását és eredményeit a Téf 2020. június 18-i véleménye tartalmazza. Az összetett elsődleges végpont a IGA 0-1 és ≥ 2 pontos csökkenést és EASI-75-öt elért beteg aránya volt. A 16. hétre a dupilumab karokon a betegek szignifikánsan nagyobb arányban érték el az elsődleges végpontokat : EASI-75-öt 41,5% a kéthetenkénti, 38,1% a négyhetenkénti dupilumab kezelésnél versus 8,2% a placebo karon (a különbség 33,2%, illetve 29,9% a dupilumab javára, $p < 0.0001$); IGA 0-1 és ≥ 2 pontos csökkenést 24,4% a kéthetenkénti, 17,9% a négyhetenkénti dupilumab adagolásánál, versus 2,4% a placebo karon (a különbség 22,0% és 15,5% a dupilumab javára, $p < 0.0001$). A mellékhatások általában enyhék vagy mérsékeltek voltak. Conjunctivitis a dupilumab kezelési karokon a betegek 9,8%-nál és 10,8%-nál, a placebo karon 4,7%-nál jelentkezett. Az injekció helyén a dupilumab karokon a betegek 8,5%-nál, 6,0%-nál, a placebo karon 3,5%-nál volt lokális reakció.

A LIBERTY AD PED-OLE (NCT02612454)⁷ kiterjesztett fázis 3 vizsgálat a serdülők 52 hetes dupilumab kezelésének biztonságossági és hatásossági eredményeit elemzi.

Résztvevők és beavatkozás

A vizsgálatot előző klinikai vizsgálatokban részt vett 294 beteggel folytatták. Az addigi adagolási rendről 4 hetenként adott 300 mg dupilumab adására tértek át, függetlenül a beteg testsúlyától. Ha nem érték el megfelelő IGA választ, a dózist kéthetenkénti 200 mg-ra (< 60 kg) vagy 300 mg-ra (≥ 60 kg) emelték. Tartós IGA-válasz esetén megpróbálhatták elhagyni a kezelést. Az 52. heti vizitig 102 beteg (34,7%) maradt a vizsgálatban.

Végpontok

Az elsődleges végpont a kezelés alatt jelentkező nemkívánatos események (TEAE) előfordulásának gyakorisága, azok súlyossága. Másodlagos végpontok: a súlyos és

különleges figyelmet igénylő mellékhatások előfordulásának gyakorisága, valamint az 52. héten észlelt IGA score és EASI válasz.

Eredmények

A dupilumab hosszú távú biztonságossági profilja hasonló volt a felnőtt populációnál tapasztaltakhoz és konzisztens volt a már ismert biztonságossági profillal. A legtöbb terápiával összefüggő mellékhatás enyhe/mérsékelt volt.

Az 52. héten az IGA 0-1 betegek aránya 42,7% volt és EASI-50, EASI-75 és EASI-90 javulást ért el a betegek 93,1%-a, 81,2%-a és 56,4%-a. A betegek több mint 70%-ánál emelni kellett a kezdeti dózist. Az 52. héten a betegek 29,4%-a volt tünetmentes, vagy majdnem tünetmentes 12 héten keresztül, majd befejezte a terápiát; 56,7% relabált, majd újrakezdte a terápiát.

- 6-11 éves korosztály klinikai vizsgálata

LIBERTY AD PEDS (AD-1652, NCT03345914)⁸

Kettős vak, randomizált, placebo kontrollált, multicentrikus fázis 3-as, 16 hetes vizsgálat, amelyben 367 súlyos, lokális szteroid-kezeléssel nem kontrollálható 6-11 éves atopiás dermatitiszes beteg vett részt.

Résztvevők

6-11 éves súlyos AD-ben szenvedő (IGA ≥ 4 , EASI ≥ 21 , BSA $\geq 15\%$, pruritus NRS ≥ 4), ≥ 15 kg testsúlyú betegek, akiknél a vizsgálat kezdete előtti 6 hónapban helyi kezeléssel nem érték el megfelelő választ.

Beavatkozás

A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták 4 hetenként adott 300 mg dupilumab (kezdő dózis 600 mg), 2 hetenként testsúlytól függő adag (< 30 kg kezdeti testsúlynál 100 mg, kezdő dózis 200 mg; ≥ 30 kg kezdeti testsúlynál 200 mg, kezdő dózis 400mg) dupilumab, ill. placebo csoportokba, emellett minden beteg helyi szteroidkezelést (TCS) is kapott.

Végpontok

Elsődleges összetett végpont a 16. hétig IGA 0 -1-et és EASI-75-öt elérő betegek aránya. Főbb másodlagos végpontok: az EASI %-os változása, a peak pruritus NRS heti átlagának változása az 1.-16. héten.

Eredmények

A betegek kiindulási jellemzői kiegyenlítettek voltak, $\geq 90\%$ -nál fordult elő atopiás komorbiditás.

A 16. hétig szignifikánsan több beteg érte el az IGA 0-1 és EASI-75 végpontokat a dupilumab karon, mint a placebo karon. A 16. heti IGA 0-1-et elért betegek aránya a 2

hetenként adott dupilumab karon 29,5% ($P=0,0004$), a 4 hetenként adott dupilimab karon 32,8% ($P<0,0001$) és a placebo karon 11,4% volt. Az EASI-75-öt elért betegek aránya rendre 67,2%, 69,7% versus 26,8% volt ($P<0,0001$). Az IGA és EASI eszközökkel mért javulás a 16 hét alatt folyamatos volt. Az optimális adag a < 30 kg-os gyermekeknél a négyhetente adott 300 mg, ≥ 30 kg-os gyermekeknél kéthetente adott 200 mg volt. A leggyakoribb mellékhatás conjunctivitis és az injekció helyén jelentkező reakció volt.

A LIBERTY AD ADOL és LIBERTY AD PEDS vizsgálatok összevont értékelései ^{9 10}

Az egyik *post hoc* analízis a két vizsgálatban előforduló fertőzések gyakoriságát értékelte az alkalmazott kezelés és dózis szerint; a csoportok: placebo-kezelés, engedélyezett dózissal dupilumab-kezelés, egyéb dupilumab-dózissal való kezelés ill. minden dupilumab-dózissal való kezelés. A vizsgálatba összesen 612 beteget vontak be: 205 részesült placebo, 407 pedig dupilumab kezelésben. A teljes fertőzési ráta alacsonyabb volt a dupilumab karon a placeboval szemben (legalább egy esemény / 100 betegév: placebo, 227; jóváhagyott dupilumab 173; egyéb dupilumab 206; minden dupilumab, 184). A bőrfertőzések száma is alacsonyabb volt a dupilumabbal kezelt csoportokban. Az adatok alapján a dupilumab kezelés gyermek és serdülő AD betegeknél nem növeli a fertőzés kockázatát és alacsonyabb bőrfertőzés rátával jár együtt a placebohoz képest.

A másik összevont értékelés 4 különböző anatómiai régióban (fej és nyak, törzs, felső végtagok, alsó végtagok) vizsgálta a dupilumab hatásosságát. Az tüneteket valamint az elváltozás kiterjedését értékelve megállapították, hogy a dupilumab minden vizsgált régióban és végpontban hatásos volt. A javulás hamar jelentkezett és a vizsgálat 16 hete alatt fennmaradt.

Költséghatékonyság

A Kérelmező a jelenlegi, a serdülőknél túl a 6-12 éves gyermekekre is vonatkozó támogatási kérelme részeként a korábban benyújtott egészség-gazdaságtani elemzéshez és modellhez nagyon hasonló dokumentumot nyújtott be (az egészség-gazdaságtani modell a korábban benyújtottnak egy frissített változata).

A jelenlegi beadvány a korábbi, 200428/1 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest a *serdülőkre* nézve releváns változásokat tartalmazza:

- Az egészség-gazdaságtani elemzésben a Kérelmező törölte azt a korábbi feltételezését, ami szerint a második évet követő dupilumab kezelési költségek a korábbi évek 74%-a jelentkezik. A változtatás eredményeképp a dupilumab karon elszámolt gyógyszerakvizíciós költségek érdemi emelkedése figyelhető meg, és végső soron a dupilumab szempontjából kedvezőtlenebb költséghatékonysági eredmények születnek.

- Az egészség-gazdaságtani elemzésben a Kérelmező a korábbi kérelemhez benyújtott elemzésben használthoz képest másik végpontot alkalmaz a terápiás válasz definíciójához. Míg a korábbi elemzésben alapeseti beállításként az EASI-50 és a DLQI ≥ 6 válasz szerepelt, addig a jelen elemzésben az EASI-50 pontszám volt alapesetben beállítva.
- A korábbi egészség-gazdaságtani elemzésben szereplőhöz képest a jelen elemzésben alkalmazott dupilumab ár emelkedett: míg a korábbi elemzésben XXX Ft-os előretöltött injekciós tollankénti dupilumab költség szerepelt, addig a jelen elemzésben, ugyanennél a paraméternél XXX%-al magasabb érték, azaz XXX Ft szerepelt.
- A direkt egészségügyi költségek esetén a bemeneti adatok széles köre módosult, melynek eredményeképp a gyógyszerakvizíciós költségeken túli, egyéb egészségügyi költségekben jelentkező inkrementális eredmények a dupilumab szempontjából kedvezőbben alakultak.

A Dupixent 300 mg készítmény kérelmezett termelői ára XXX Ft-tal emelkedett a 2021-ben benyújtott kérelemben szereplő árhoz képest. A korábbi és a jelenlegi kérelmekben megjelölt árakat az 1. táblázat összegzi. Fontos megjegyezni, 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.

1. táblázat: A Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2x kérelmezett termelői árának változása

Kérelem	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár
2018	XXX Ft	XXX Ft
2019	XXX Ft	XXX Ft
2021	XXX Ft	XXX Ft
2023	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott kérelmek alapján

A *serdülőkhöz* képest a *6-12 év közötti gyermekek* esetén elkészített elemzésben ezen felül a Kérelmező eltérő dupilumab adagolási sémát alkalmazott, mely az alkalmazási előírásnak megfelelően lehetővé teszi a dupilumab dózisának feltitrálását a terápiás válasz elégtelensége esetén. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a Kérelmező a gyermekekre releváns hatásossági adatokat szerepeltette. A korábbi támogatási kérelem benyújtása óta a hazai egészség-gazdaságtani irányelv is módosult; a megújított egészség-gazdaságtani irányelvből a költséghatékonysági küszöbérték módosulása közvetlen relevanciával bír a dupilumab mind a *serdülő*, mind a *gyermek* betegkörben vizsgált költséghatékonysága szempontjából.

A *serdülőkre* vonatkozó egészség-gazdaságtani elemzés eredményeit a 2. táblázat, a *gyermekekre* vonatkozó költséghatékonysági eredményeket pedig a 3. táblázat mutatja.

2. táblázat: A 12-18 éves (serdülő) betegekre vonatkozó egészség-gazdaságtani elemzés eredményei

	Költség	Egészségnyereség	Inkrementális költség	Inkrementális egészségnyereség	ICER
Dupilumab	XXX Ft	15,78 QALY	XXX Ft	1,59 QALY	XXX Ft / QALY
BSC	XXX Ft	14,19 QALY	ref.	ref.	ref.

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

3. táblázat: A 6-12 éves (gyermek) betegekre vonatkozó egészség-gazdaságtani elemzés eredményei

	Költség	Egészségnyereség	Inkrementális költség	Inkrementális egészségnyereség	ICER
Dupilumab	XXX Ft	16,49 QALY	XXX Ft	2,13 QALY	XXX Ft / QALY
BSC	XXX Ft	14,36 QALY	ref.	ref.	ref.

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

Az egészség-gazdaságtani irányelv¹¹ a költséghatékonysági küszöbértéket a nem ritka betegségek kezelésére szánt gyógyszerek esetén a többlet-egészségnyereség mutató (TEM) értéke mentén definiálja.

A küszöbérték meghatározása az alábbi lépésekben történt:

$$\text{többlet} - \text{egészségnyereség mutató (TEM)} = \frac{QALY_{\text{vizsgált technológia}} - QALY_{\text{komparátor}}}{QALY_{\text{vizsgált technológia}}}$$

$$TEM(\text{serdülők}) = \frac{15,78 - 14,19}{15,78} \approx 0,10$$

$$TEM(\text{gyermek}) = \frac{16,49 - 14,36}{16,49} \approx 0,13$$

Serdülők és gyermekek esetében is a TEM értéke 0 és 0,25 közé esik, így az irányadó költséghatékonysági küszöbérték az egy főre jutó GDP másfélszerese, azaz 8 535 905 Ft / QALY lenne. A bemutatott elemzésben szereplő alapesetek mentén a serdülő (12-18 éves) betegek körben a költséghatékonyság igazolásához szükséges árcsökkentés mértéke legalább XXX%, míg a gyermek (6-12 éves) betegkör esetén legalább XXX% lenne.

A Kérelmező a benyújtott dokumentumok között található kísérőlevélben vállalt arra vonatkozóan, hogy a jelenlegi, egyedi méltányossági kérelemre finanszírozott dupilumab hatóanyagú készítmények elszámolása esetén alkalmazott XXX Ft-os kiszárazáskénti árat kívánja fenntartani rutinszerű támogatásba vétel esetén is. A megajánlott ár a gyártói listaárnál (XXX Ft) XXX%-al alacsonyabb, így a hazai körülmények között igazolható költséghatékonyság érdekében további, bár kismértékű árcsökkentés lehet szükséges.

Költségvetési hatás

A Kérelmező a betegszám becslését aggregált epidemiológiai adatok segítségével végezte el, mely alapján a teljes kezelt betegszám a dupilumab terápia esetében (figyelembe véve az életkor mentén képzett gyermek, illetve serdülő alpopulációk szerinti, rendre 3%, 5%, 10%, 15%-os, valamint 34%, 36%, 45%, 50% várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére összesen 69, 93, 134, 172 főre tehető.

A Dupixent 200 mg-os és 300 mg-os hatásereőségének listaáron számított kiserelésenkénti bruttó fogyasztói ára egyaránt XXX Ft (a támogatási összeg a kérelmezett támogatási technika figyelembe vételével XXX Ft), éves kezelési költsége a 6-12 éves, $15 \leq$ kg és <60 kg közötti testtömegű gyermekek esetén XXX Ft, $60 \leq$ kg testtömeg felett pedig XXX Ft lenne, támogatott áron számolva. A serdülők esetén az éves kezelési költség ugyancsak XXX Ft lenne (a Dupixent árképzése miatt a serdülők testtömeg szerinti eloszlása alapesetben nem releváns).

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a dupilumab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása a gyermek és a serdülő korcsoportokban összesen XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (mely tisztán gyógyszerköltség). Tekintettel arra, hogy a kezelés komparátora a költségvetési hatáselemzésben is a BSC, így a bruttó és nettó költségvetési hatás megegyezik (4. táblázat).

4. táblázat: Kérelmező által becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás

	Y1	Y2	Y3	Y4
Kezelési költség (évente, 6-12 évesek*)	XXX Ft			
Kezelési költség (évente, 12-18 évesek)	XXX Ft			
Éves becsült új betegek száma (évente, 6-12 évesek)	26	36	59	68
Éves becsült új betegek száma (évente, 12-18 évesek)	43	57	75	104
Becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás (Dupixent támogató döntést követően, 6-12 évesek) (Támogatott áron számítva)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás (Dupixent támogató döntést követően, 12-18 évesek) (Támogatott áron számítva)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás (Dupixent támogató döntést követően, 6-18 évesek) (Támogatott áron számítva)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

*A 6-12 évesek kezelési költségét a gyermekek testtömeg szerinti eloszlásával súlyoztuk. Gyermekek esetén a Kérelmező alapeseti feltételezésével összhangban 20%-ban $15 \leq$ kg és <60 kg, 80%-ban pedig $60 \leq$ kg testtömeg-eloszlást feltételeztünk. Bár a serdülők esetén az alkalmazási előírás szerint bevitt dózis szintén különbözik a testtömeg alapján, ez a Dupixent 200 mg-os és 300 mg-os hatásereőségének árképzése miatt a kezelési költségekben nem képeződik le.

Forrás: Dupixent társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

A kísérőlevélben szereplő megajánlott nettó kiserelésenkénti nettó ár (XXX Ft) a dupilumab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása a gyermek és a serdülő

korcsoportokban összesen XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben.

3. Konklúzió

A benyújtott kérelem és a mellékletei nem egyeznek meg a 200428/1 NEAK regisztrációs számú 2020-as beadvánnyal és mellékleteivel, a korábban kezelni szándékozott 12-18 éves, atópiás dermatitiszben szenvedő betegkör mellett a 6-12 évesekre is kiterjed. A kérelemben szerepelnek a 6-12 éves korosztályban végzett vizsgálatok-, a 12-17 éveseknél végzett pivotális vizsgálat nyílt kiterjesztésének eredményei, valamint *post hoc* analízisek. A kérelemhez a korábbi egészség-gazdaságtani modell újabb verzióját mutatta be.

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a dupilumab rövid távon klinikai többletelőnyt nyújt az IGA 0-1 és EASI-75 klinikailag relevánsnak tekinthető végpontokon a komparátor BSC terápiához képest a 12-17 éves serdülők középsúlyos és súlyos, valamint a 6-11 éves gyermekek súlyos atópiás dermatitisében. Ezt magas evidencia szintű vizsgálatból származó bizonyítékok támasztják alá. A készítmény 6-17 éveseken végzett vizsgálatainak hatásossági eredményei konzisztensek a felnőtt AD-betegek eredményeivel. A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza; a kérelmezett indikációban nem áll rendelkezésre engedélyezett szisztémás terápia a 6-12 éves betegek számára.

Kérelmező kiegészítésként mellékelte egy kísérőlevelet, amelyben összefoglalta a hatóanyag jelen indikációban elérhető főbb hatásossági eredményeit, illetve a finanszírozási ajánlatot, melyben a Kérelmező megerősíti, hogy a dupilumab jelenlegi, egyedi elszámolásban alkalmazott XXX Ft-os nettó árát kívánja tartani a rutinszerű finanszírozás részeként. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához további árcsökkentés lehet szükséges, a kezelendő betegek alcsoportjától függően különböző mértékű.

Tekintettel az eljárási folyamat sajátos jellemzőire, a TéF nem módosítja korábbi szakvéleményét.

A kérelem ismételt benyújtása esetén javasolt figyelembe venni az OGYÉI Módszertani Ajánlásában¹² szerepő javaslatait.

4. Referenciák

- ¹ Dupixent TÉB_20200715 c. dokumentum
- ² Weidinger S, Simpson EL, Eckert L, et al. The Patient-Reported Disease Burden in Pediatric Patients with Atopic Dermatitis (AD): A Cross-Sectional Study in the United States (US), Canada, Europe, and Japan. Presented at the American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; March 20-24, 2020; Denver, CO. (EPI-CARE)
- ³ Szalai Zs. Pszichológiai szempontok és betegoktatás jelentősége az atópiás dermatitis kezelésében. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 2017;93(5):244–247. doi: 10.7188/bvsz.2017.93.5.9
- ⁴ Howe W. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis. UpToDate® 2023. www.uptodate.com
- ⁵ Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Sep;36(9):1409-1431. doi: 10.1111/jdv.18345. PMID: 35980214.
- ⁶ Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Jan 1;156(1):44-56. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336.
- ⁷ Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE). Am J Clin Dermatol. 2022 May;23(3):365-383. doi: 10.1007/s40257-022-00683-2. Epub 2022 May 14.
- ⁸ Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2020 Nov;83(5):1282-1293. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.054. Epub 2020 Jun 20. Erratum in: J Am Acad Dermatol. 2021 Jan;84(1):230.
- ⁹ Paller AS, Beck LA, Blauvelt A, et al. Infections in children and adolescents treated with dupilumab in pediatric clinical trials for atopic dermatitis-A pooled analysis of trial data. Pediatr Dermatol. 2022 Mar;39(2):187-196. doi: 10.1111/pde.14909. Epub 2022 Jan 26.
- ¹⁰ Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Dupilumab Demonstrates Rapid and Consistent Improvement in Extent and Signs of Atopic Dermatitis Across All Anatomical Regions in Pediatric Patients 6 Years of Age and Older. Dermatol Ther (Heidelb). 2021 Oct;11(5):1643-1656. doi: 10.1007/s13555-021-00568-y. Epub 2021 Aug 24.
- ¹¹ Emberi Erőforrások Minisztériuma. (2021). Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez. Egészségügyi Közlöny LXXI. évf., 21. szám, p2178.
- ¹² Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, Technológia-értékelő Főosztály. Módszertani Ajánlások. Verziószám: 1.0 (2022. december 21.) ISBN-szám: 978-615-01-6954-5. Elérhető: <https://ogyei.gov.hu/ajanlasok>.