

Nyilvános Összefoglaló

1. Kérelem tárgya

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

Kérelmezett indikáció: „**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.”

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

A **Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Atopiás dermatitis

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.”

Asthma

A Dupixent a vérben lévő emelkedett eosinophil-számmal és/vagy emelkedett frakcionált kilégzett nitrogén-monoxiddal (FeNO-val) kísért 2. típusú gyulladásos járó súlyos asthma kiegészítő, fenntartó kezelésére javallott (lásd 5.1 pont) 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.

Krónikus rhinosinusitis orrpolipózissal (CRSwNP)

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

Prurigo nodularis (PN)

A Dupixent közepesen súlyos és súlyos prurigo nodularis kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek.

Eosinophil oesophagitis (EoE)

A Dupixent eosinophil oesophagitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a konvencionális gyógyszeres kezelés nem biztosítja a betegség megfelelő kontrollját, nem tolerálják a konvencionális gyógyszeres kezelést vagy akiket konvencionális gyógyszeres kezelésre nem jelöltek.

A Tét felhívja a figyelmet, hogy jelen értékelés a felnőttkori atópiás dermatitiszre vonatkozik, a gyermek és serdülő indikáció a 71-72/23 regisztrációs számú értékelésben szerepel.

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	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/1/17/1229/018
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 legutóbb 210408/1 NEAK regisztrációs számmal, 2021-ben megfogalmazott kérelmét: aktualizálta a klinikai bizonyítékokat és irányelvet; kiegészítésként mellékelte egy kísérőlevelet, amelyben összefoglalta a hatóanyag jelen indikációjában benyújtott támogatási kérelméhez készült elemzéseinek megtett módosításait és a finanszírozási ajánlatát.

2. Előzmények

A **Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben 2x**, majd a **Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 2x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányuló kérelem korábban már többször átadásra került a Technológia-értékelő Főosztálynak.

1. Első alkalommal a TéF 18006041/1 NEAK regisztrációs számmal 2018.06.14.-i érkezési, valamint 2018.06.14.-i véleményezési határidővel értékelte a **Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben 2x** készítményt. A 2018-as kérelem a nevezett termék **tételes** támogatását kérte **új, létesítésre javasolt** indikációs ponton („Közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitis kezelésére olyan felnőtt betegeknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek”).

A készítmény első TÉB tárgyalására **2018.09.12.-én** került sor. A TÉB véleménye:¹

„Döntés: A TÉB nem támogatja a készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő befogadását. A készítmény termelői ára nem felel meg a nemzetközi árszabálynak. Svédországban a készítmény termelői ára XXX%-kal alacsonyabb, mint a készítmény jelen kérelemben megjelölt termelői ára. XXX (Ft.) Maximálisan elfogadható ár XXX Ft.

A rendelkezésre álló adatok alapján, melyek szerint hosszú távú klinikai hatásossági adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre (év végére várhatóak az eredmények), direkt összehasonlító vizsgálatok nincsenek, a kezelés időtartama nem meghatározott, továbbá nem költséghatékony a terápia.”

A második TÉB tárgyalás időpontja **2019.02.13.-án** volt, a vélemény:²

„A TÉB a kérelem újratárgyalása mellett döntött az alábbi összegzés mellett:

A Bizottság megállapította, hogy a betegszámra vonatkozó adatok a Tagozat véleménye alapján 1. évben 150, 2. évben 300, 3. évben 500. A XXX %-os árcsökkenés a költségvetési hatás mértékét érdemben nem befolyásolja.

Hiánypótló kezelésről van szó, azonban a rendelkezésre álló adatok alapján a hatásossági, az eredményességi és biztonságossági végpontok nehezen definiálhatóak, ugyanakkor a csökkentett termelői ár mellett a költséghatékonyság továbbra sem igazolható és a költségvetési hatás mértéke rendkívül nagy.”

2. Második alkalommal a TéF 191024/2 NEAK regisztrációs számmal, 2019.10.31.-i érkezési és 2019.12.13.-i véleményezési határidővel értékelte a **Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben 2x** készítményt. A 2019-es kérelem nevezett termék **tételes** támogatását kérte, **új, létesítésre javasolt** indikációs ponton („Olyan középsúlyos, vagy súlyos ($EASI \geq 21$, I vagy $IGA \geq 3$, és $DLQI > 10$) atópiás dermatitiszben szenvedő felnőtt betegek, akiket nem megfelelő eredménnyel kezeltek per os ciklosporinnal, vagy szisztémás szteroidal, illetve akik

nem tolerálták a korábbi szisztémás kezelést, vagy akiknél ez a kezelés aktuálisan ellenjavallott, vagy orvosilag nem ajánlott”).

A TÉB tárgyalásra **2020.01.29.-én** került sor, a TÉB az alábbi megállapítást tette:³

„Új egészség-gazdaságtani elemzés benyújtása szükséges, mely bemutatja azt a terápiás hiátust, ami várhatóan a kezelés finanszírozott indikációja lesz.”

3. Harmadik alkalommal a TéF 200428/1 NEAK regisztrációs számmal, 2020.05.06.-i érkezési és 2020.06.18.-i véleményezési határidővel értékelte a **Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 2x** készítményt. A 2020-as kérelem nevezett termék **tételes** támogatását kérte, **új, létesítésre javasolt** indikációs ponton (*„A Dupixent közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb serdülőknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek”).*

A TÉB tárgyalás **2020.07.15.-én** volt, az alábbi véleménnyel:⁴

„Döntés: 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.”

4. Negyedik alkalommal a TéF 210408/1 NEAK regisztrációs számmal, 2021.04.20.-i érkezési és 2021.06.03.-i véleményezési határidővel értékelte a **Dupixent 300 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 2x** készítményt. A 2020-as kérelem nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kérte, **új, létesítésre javasolt** indikációs ponton (*„Olyan közepesúlyos, vagy súlyos ($EASI \geq 21,1$ vagy $IGA \geq 3$, és $DLQI > 10$) atopiás dermatitiszben szenvedő felnőtt betegek, akiket nem megfelelő eredménnyel kezeltek per os ciklosporinnal, vagy szisztémás szteroiddal, illetve akik nem tolerálták a korábbi szisztémás kezelést, vagy akiknél ez a kezelés aktuálisan ellenjavallott, vagy orvosilag nem ajánlott”).*

A 2021-es beadvány **első** TÉB tárgyalása **2021.06.22.-én** volt, az alábbi döntéssel:⁵

„Döntés: A TÉB a készítmény újratárgyalása mellett döntött. A Tagozat véleményének kikérése az alábbiakról:

- mely betegkörrel merül fel a „drug holiday” kérdésköre
- definiálja a Tagozat azt a betegkört, akiknél az Olumiant készítmény nem megfelelő. Olumiant készítményhez képest kiegészítő elemzés megküldése szükséges.”

A 2021-es beadvány **második** TÉB tárgyalása **2021.09.22.-én** volt, az alábbi döntést hozták:⁶

„Döntés: A TÉB feltételesen támogatja a készítmény társadalombiztosítási támogatási kérelmét, amennyiben a 10 éves időtávon a költséghatékonyság bizonyításra kerül és a szükséges fedezet rendelkezésre áll.” A Szakmai Kollégium

véleményezte az eredményességi paraméterek használatát, az egyes készítmények alkalmazása sorrendjének meghatározhatóságát.

A jelenlegi beadvány a korábbi, 210408/1 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest a következő változtatásokat tartalmazza:

- Külön kérelmet készített a felnőttekre és gyermekekre ill. serdülőkre vonatkozóan.
- A Kérelmező kiegészítésként mellékelte egy kísérőlevelet, amelyben összefoglalta a hatóanyag jelen indikációban elérhető főbb hatásossági eredményeit, illetve finanszírozási ajánlatát.
- Bemutatta az atopiás dermatitis szisztémás kezelésére vonatkozó új európai irányelvet.
- Aktualizálta a vizsgálati eredményeket, újabb post hoc analízisek és real-world vizsgálatok eredményeit mutatta be.

Orvosszakmai értékelés

Az AD szisztémás kezelésére vonatkozó 2022-es európai irányelv

A 2022-es EuroGuiDerm guideline az atopiás dermatitis (AD) szisztémás kezelésre vonatkozó, bizonyítékon és konszenzuson alapuló szakértői ajánlás.⁷ Mind a hagyományos immunszuppresszív kezelést, mind a biológiai terápiákat, mint az EMA által már engedélyezett monoklonális antitesteket (dupilumab és tralokinumab) és Janus-kináz inhibitorokat (baricitinib, upadacitinib), és kutatott, még nem engedélyezett további biológikumokat (lebrikizumab, nemolizumab, abrocitinib) is tárgyalja. A súlyos atopiás dermatitiszes felnőttek kezelésére vonatkozó algoritmusban a dupilumab, tralokinumab, baricitinib és upadacitinib biológiai terápiák szerepelnek (1. ábra). A monoklonális antitestek és JAKI-ok eltérnek a válasz kialakulásának ideje, a várható relapszus ideje, a leggyakoribb mellékhatások és a monitorozandó laboratóriumi vizsgálatok tekintetében. A monoklonális antitestek adásánál a válasz 4-8 hét alatt alakul ki, a relapszus 8 hét után várható; és nem szükséges a beteg rendszeres laboratóriumi monitorozása. A JAKI-kezelésre a válasz 1-2 héten belül, a várható relapszus 2 hét után jelentkezik, és a vérkép, lipid-profil és májfunkciók monitorozása szükséges.

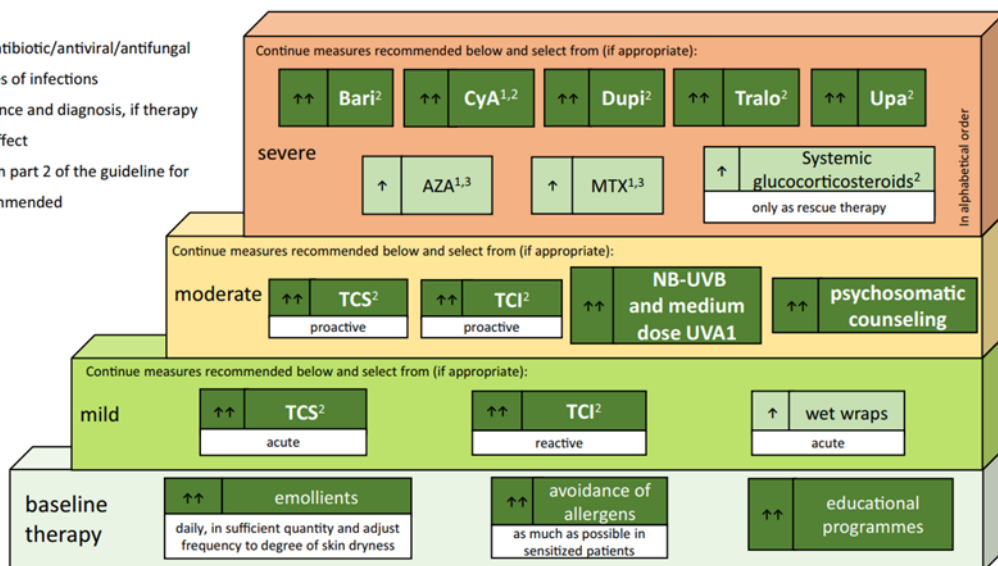
A dupilumab rövid távú hatásosságára és relatív hatásosságára vonatkozó evidenciákat magas szintűnek, a biztonságosságra vonatkozóakat közepes szintűnek értékelték. Az 52 hetes hosszú távú vizsgálatok végpontjánál a torzítási kockázatot alacsonynak találták.

A baricitinib rövid távú hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó bizonyítékok evidencia szintje közepes, hosszú távú hatásossági bizonyítékok még nem állnak rendelkezésre.

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

Stepped-care plan for adults 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

Abro= abrocitinib; AZA=azathioprine; Bari=baricitinib; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=methotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Tralo=tralokinumab; Upa=upadacitinib; UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B

100% Agreement

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 Felnőttek atopiás dermatitisének vonatkozó algoritmus

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

Rendelkezésre álló bizonyítékok

A pivotális és a kiterjesztett vizsgálatok eredményeit az előző kérelmek és TéF értékelések részletesen tartalmazzák. Az alábbiakban röviden összefoglaljuk a főbb eredményeket.

Pivotális vizsgálatok

Négy kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatban bizonyították a dupilumab hatásosságát és biztonságosságát felnőttek közepesen súlyos és súlyos AD-ének kezelésében. A SOLO-1 (N=671), SOLO-2 (n=708)⁸ és LIBERTY AD CAFÉ (N=325)⁹ 16 hetes, a LIBERTY AD CHRONOS (N=740)¹⁰ 52 hetes volt. A SOLO vizsgálatokban monoterápiában, a LIBERTY vizsgálatokban lokális szteroid használata mellett, egy- ill.

kéthetente adták a dupilumabot. A LIBERTY AD CAFÉ vizsgálatba előzetesen ciklosporinnal sikertelenül kezelt, arra intoleráns vagy alkalmatlan betegeket vontak be.

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 Dermatology Life Quality Indexet (DLQI) és EQ-5D-t használtak.

A vizsgálatok elsődleges és egyes másodlagos végpontjai:

Az IGA 0-1 pontot és ≥ 2 pontos csökkenést elért betegek aránya az engedélyezett dozírozás mellett a 16. héten a SOLO-1 vizsgálatban a dupilumab karon 38%, a placebo karon 10%; a SOLO-2 vizsgálatban 36% versus 8,5%. Az EASI-75-öt elért betegek aránya a SOLO-1 vizsgálatban a dupilumab karon 51%, a placebo karon 15%; a SOLO-2 vizsgálatban pedig 44% versus 12%. A Pruritus NRS ≥ 4 -et a SOLO-1 vizsgálatban a dupilumab karon 41%, a placebo karon 12%, a SOLO-2 vizsgálatban 36% ill. 9,5% érte el.^{8 11} A SOLO vizsgálatok eredményeit összesítve is értékelték.

A LIBERTY AD CHRONOS vizsgálatban az IGA 0-1 pontot és ≥ 2 pontos csökkenést elért betegek aránya az engedélyezett dozírozás mellett a 16. héten a dupilumab karon 39%, a placebo karon 12%; az 52. héten 36% versus 13%. Az EASI-75-öt elért betegek aránya a 16. héten a dupilumab karon 69%, a placebo karon 23%; az 52. héten rendre 65% versus 22%. A Pruritus NRS ≥ 4 -t elérték aránya a 16. héten 59% versus 20%.¹⁰

A LIBERTY AD CAFÉ vizsgálatban az EASI-75-öt elért betegek aránya a dupilumab karon 63%, a placebo karon 30%, az IGA 0-1 pontot és ≥ 2 pontos csökkenést elért betegek aránya 40% versus 14%; a SCORAD score változása -62% versus -30. A pruritus NRS ≥ 4 -t hetente elérték aránya 46% versus 14%.⁹

A pivotális vizsgálatoknál észlelt gyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő reakciók, és fertőzések, elsősorban conjunctivitis és herpes labialis.

Kiterjesztett vizsgálatok

A SOLO CONTINUE vizsgálat¹¹ a SOLO-1 és SOLO-2 vizsgálat kiterjesztése. A SOLO vizsgálatokban IGA 0 vagy 1 értéket vagy EASI-75-öt sikeresen elért betegeket újra-randomizáltak és további 36 hetes dupilumab vagy placebokezelést kaptak, változó dupilumab adagolási renddel (hetente, kéthetente, négyhetente, nyolchetente adott 300 mg dupilumab). Az EASI százalékos változását és az EASI-75-öt elért betegek arányát értékelték. Azoknál a betegeknél mutatkozott a klinikai választ fenntartó optimális hatás, akik kéthetente vagy hetente kaptak 300 mg dupilumabot.

A LIBERTY AD OLE vizsgálat az előzetesen valamely vizsgálatban kezelt középsúlyos vagy súlyos AD-ben szenvedő betegek számára további, eredetileg 3 évesre tervezett

meghosszabbítást nyújt. A 76 hetes utánkövetés a rövidtávú klinikai vizsgálatok hatásossági és biztonságossági eredményeivel konzisztens volt.¹² A 3 éves utánkövetésből származó eredményeket az előző értékelésben mutatták be: az AD-hez kapcsolódó jelek és tünetek tartósan javultak a terápia alatt; az EASI pontszám átlagosan 1,4, a pruritus NRS pontszám pedig 2,2 volt a 148. héten, a biztonságossági profil az előző eredményekkel konzisztens volt.¹³ A 2023-ban publikált 4 éves eredmények megerősítik, hogy a dupilumab nem fokozza a fertőzések kockázatát.¹⁴ A vizsgálatba ekkorra 2677 beteget vontak be, 352 beteg 204 hétig folytatta a kezelést. Az expozícióval korrigált incidencia 71,2 esemény/100 személyév volt az összes infekció, 1,39 esemény/100 személyév volt a súlyos/életveszélyes fertőzések vonatkozásában.

Post hoc analízisek

Az előző kérelmekben és véleményekben az egyes vizsgálatok végpontjainak (súlyosság, tünetek, PRO) alakulását is elemezték, összesített eredményeket bemutatva.

Az alvásminőség javulását¹⁵ és a fájdalom csökkenését¹⁶ a négy pivotális vizsgálat és a LIBERTY AD OLE vizsgálat eredményei mutatták.

A SCORAD pontszámra gyakorolt hatást is a négy pivotális vizsgálat alapján mutatták be, a pontszám javulás a kezelés 1.-2. hetétől csökkent és ez a vizsgálat végéig fennmaradt.¹⁷

A viszketést csökkentő hatást a SOLO-1, SOLO-2, LIBERTY AD CHRONOS és az ADOL vizsgálatok összesített eredményei igazolták.¹⁸

A dupilumab csökkenti a hospitalizáció kockázatát és rövidíti a kórházi tartózkodást hét randomizált, kontrollált vizsgálat összeített eredményei szerint.¹⁹

A dupilumab hatását egy vizsgálatban súlyosságot, tüneti javulást és életminőséget értékelő kompozit végpont alapján értékelték.²⁰

A hatásosság életkortól és attól függetlenül jelentkezett, hogy milyen életkorban kezdődött a betegség.²¹

A SOLO vizsgálatok PRO végpontokon elért összesített eredményeit a pruritus NRS és kategorikus skála, SCORAD, DLQI, POEM, kórházi szorongás és depresszió skála (HADS), valamint EQ-5D eszközökkel értékelték. A végpontokon gyors és a 16. hétig fennmaradó javulást értek el.²² A SOLO vizsgálatok további összesített elemzése a hatásossági és biztonságossági végpontokat és összefüggéseket elemezték.^{23 24}

Valós életbeli eredmények

Az előző értékelésben egy hollandiai betegregiszter²⁵ és egy amerikai, ellátási adatokon alapuló elemzés²⁶ a klinikai vizsgálatokkal konzisztens eredményeit ismertették és magas, 12 hónapos perzisztenciát regisztráltak.

Jelen kérelemben a Kérelmező további, korábban és a közelmúltban publikált real-world vizsgálatok a pivotális vizsgálatokkal konzisztens eredményeket hozó vizsgálatait mutatja

be. További megfigyeléses és retrospektív vizsgálatok is alátámasztották a fenti tapasztalatokat.^{27 28 29 30 31 32}

Az aktualizált hosszú távú vizsgálati eredmények, *post hoc* analízisek és real-world vizsgálatok alátámasztották a pivotális klinikai vizsgálatok hatásossági és biztonsági eredményeit.

Költséghatékonyság

A Kérelmező a jelenlegi, felnőttekre 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 legutóbbi, 210408/1 NEAK regisztrációs számú kérelemhez képest a következő, a *felnőttekre* 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 75%-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.
- 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.
- Az egészségnyereség számításához használt adatok, illetve direkt egészségügyi költségek esetén a bemeneti adatok széles köre módosult, melynek eredményeképp a gyógyszerakvizíciós költségeken túli, egészségnyereségben és egyéb egészségügyi költségekben is jelentkező inkrementális eredmények a dupilumab szempontjából némileg kedvezőtlenebbül 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 felnőttekre vonatkozó egészség-gazdaságtani elemzés eredményeit a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat: A felnőtt betegekre vonatkozó egészség-gazdaságtani elemzés eredményei

	Költség	Egészségnyereség	Inkrementális költség	Inkrementális egészségnyereség	ICER
Dupilumab	XXX Ft	13,96 QALY	XXX Ft	1,77 QALY	XXX Ft / QALY
BSC	XXX Ft	12,16 QALY	ref.	ref.	ref.

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

Az egészség-gazdaságtani irányelv³³ 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:

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

$$TEM (\text{felnőttek}) = \frac{13,96 - 12,16}{13,96} \approx 0,13$$

Felnőttek 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 alapeset mentén a felnőttek betegkörében a költséghatékonyság igazolásához szükséges árcsökkentés mértéke legalább XXX% lenne.

A Kérelmező a benyújtott dokumentumok között található kísérőlevélben vállalást tett arra vonatkozóan, hogy a jelenlegi, egyedi méltányossági kérelemre finanszírozott dupilumab hatóanyagú készítmények elszámolása esetén alkalmazott XXX Ft-os kiszerelésenkénti 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, kismértékű árcsökkentés lehet szükséges. A Kérelmező által megajánlással előálló ICER értéke XXX Ft/QALY volt.

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 a rendre 5%, 7%, 8%, 9%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére összesen 203, 255, 301, 343 főre tehető.

A Dupixent 300 mg-os hatáserősségének listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft (a támogatási összeg a kérelmezett támogatási technika figyelembe vételével XXX Ft), éves kezelési költsége felnőttek esetén XXX Ft lenne, támogatott áron számolva.

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a dupilumab terápia összegzett bruttó költségvetési hatása a felnőttek körében összesen XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (mely tisztán gyógyszerköltség). A BSC költségeinek figyelembe vételével előálló nettó költségvetési hatás XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (3. táblázat).

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

	Y1	Y2	Y3	Y4
Kezelési költség (évente, felnőttel)	5 929 463 Ft			
Éves becsült új betegek száma (évente, felnőttek)	203	255	301	343
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (Dupixent támogató döntést követően, felnőttek) (Támogatott áron számítva)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (Dupixent elutasító döntést követően, felnőttek, BSC) (Támogatott áron számítva)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült nettó támogatás-kiáramlás (Dupixent támogató döntést követően, felnőttek) (Támogatott áron számítva)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: Dupixent társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

A kísérőlevélben szereplő megajánlott nettó kiszerezéskénti nettó ár XXX Ft) a dupilumab terápia összegzett nettó költségvetési hatása a felnőttek körében 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 210408/1 NEAK regisztrációs számú 2021-es beadvánnyal és mellékleteivel. A Kérelmező aktualizálta a klinikai bizonyítékokat és irányelvet; valamint 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 kérelemhez a korábbi egészség-gazdaságtani modell újabb verzióját mutatta be. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához további árcsökkentés lehet szükséges, a kezelendő betegek al csoportjától 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 Ajánlásában³⁴ szereplő javaslatait.

4. Referenciák

- ¹ Dupixent TÉB 20180912 c. dokumentum
- ² Dupixent TÉB 20190213 c. dokumentum
- ³ Dupixent TÉB 20200129 c. dokumentum
- ⁴ Dupixent TÉB 20200715 c. dokumentum
- ⁵ Dupixent TÉB 20210622 c. dokumentum
- ⁶ Dupixent TÉB 20210922 c. dokumentum
- ⁷ 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.
- ⁸ Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 15;375(24):2335-2348.
- ⁹ de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.* 2018 May;178(5):1083-1101.
- ¹⁰ Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303.
- ¹¹ Dupixent. Alkalmazási előírat. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_hu.pdf
- ¹² Deleuran M, et al. Long-term safety and efficacy from a phase 3 open-label extension study with dupilumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* July 2019; doi:10.1016/jaad.2019.07.074
- ¹³ Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Aug;21(4):567-577. doi: 10.1007/s40257-020-00527-x.
- ¹⁴ Blauvelt A, Wollenberg A, Eichenfield LF, et al. No Increased Risk of Overall Infection in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Treated for up to 4 Years with Dupilumab. *Adv Ther.* 2023 Jan;40(1):367-380.
- ¹⁵ Beck LA, Silverberg JI, Simpson LE, et al. Dupilumab significantly improves sleep outcomes in adult patients with atopic dermatitis: results from five randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Feb;35(2):e130-e133. doi: 10.1111/jdv.16865.
- ¹⁶ Silverberg JI, Simpson EL, Guttman-Yassky E, et al. Dupilumab Significantly Modulates Pain and Discomfort in Patients With Atopic Dermatitis, Dermatitis: November 5, 2020 - Volume Publish Ahead of Print - Issue - doi: 10.1097/DER.0000000000000698
- ¹⁷ Barbarot S, Wollenberg A, Silverberg JI, et al. Dupilumab provides rapid and sustained improvement in SCORAD outcomes in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: combined results of four randomized phase 3 trials. *J Dermatolog Treat.* 2020 Jun 8;1-12. doi: 10.1080/09546634.2020.1750550.
- ¹⁸ Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jun;82(6):1328-1336. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.060.
- ¹⁹ Silverberg JI, Rubini NPM, Pires MC et al. Dupilumab Treatment Reduces Hospitalizations in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 May;10(5):1279-1285.e1.
- ²⁰ Silverberg JI, Simpson EL, Boguniewicz M, et al. Dupilumab Provides Rapid and Sustained Clinically Meaningful Responses in Adults with Moderate-to-severe Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2021 Nov 10;101(11):adv00585. doi: 10.2340/actadv.v101.307.

- ²¹ Silverberg JI, Boguniewicz M, Hanifin J, Papp KA, Zhang H, Rossi AB, Levit NA. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis is Efficacious Regardless of Age of Disease Onset: a Post Hoc Analysis of Two Phase 3 Clinical Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Dec;12(12):2731-2746.
- ²² Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, et al. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2. *J Dermatolog Treat*. 2020 Sep;31(6):606-614. doi: 10.1080/09546634.2019.1612836. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31179791.
- ²³ Silverberg JI, et al. Dupilumab provides important clinical benefits to patients with atopic dermatitis who do not achieve clear or almost clear skin according to the Investigator's Global Assessment: a pooled analysis of data from two phase III trials; *British Journal of Dermatology* 2019; DOI 10.1111/bjd.17791
- ²⁴ Thačia D et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2); *J Dermatol Sci* 2019, <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.02.002>
- ²⁵ Ariens LFM, van der Schaft J, Bakker DS, et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy*. 2020 Jan;75(1):116-126. doi: 10.1111/all.14080.
- ²⁶ Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Gadkari A, et al. Real-world persistence with dupilumab among adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jan;126(1):40-45. doi: 10.1016/j.anai.2020.07.026.
- ²⁷ Armario-Hita JC, Pereyra-Rodriguez J, Silvestre JF, et al. Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab in real clinical practice: a multicentre, retrospective case series. *Br J Dermatol*. 2019 Nov;181(5):1072-1074. doi: 10.1111/bjd.18041. Epub 2019 Jul 25.
- ²⁸ de Wijs LEM et al. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data; *British Journal of Dermatology*; 2019, doi: 10.1111/bjd.18179
- ²⁹ Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):143-151. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.053. Epub 2019 Feb 27.
- ³⁰ Olesen CM, Holm JG, Norreslet LB, et al. Treatment of atopic dermatitis with dupilumab: experience from a tertiary referral centre; *J Eur Acad Dermatol Veneol* 2019 Aug;33(8):1562-68, doi: 10.1111/jdv.15609
- ³¹ Ruiz-Villaverde R, Dominguez-Cruz J, Armario-Hita JC et al. Fifty-two week follow-up safety and effectiveness results of dupilumab treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a retrospective, multicentric series. *Dermatol Ther*. 2019 Jul;32(4):e12931. doi: 10.1111/dth.12931. Epub 2019 Apr 25.
- ³² Strober B, Mallya UG, Yang M, et al. Treatment Outcomes Associated With Dupilumab Use in Patients With Atopic Dermatitis: 1-Year Results From the RELIEVE-AD Study. *JAMA Dermatol*. 2022 Feb 1;158(2):142-150.
- ³³ 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.
- ³⁴ 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>.