

Rekomendacja nr 100/2021

z dnia 6 sierpnia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumabum)

w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45, J82)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) Dupixent (dupilumabum) w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 82)” **pod warunkiem**

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod ww. warunkiem.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności wnioskowanej technologii opartej na porównaniu pośrednim dupilumabu z komparatorami: mepolizumabem, omalizumabem, benralizumabem i reslizumabem na podstawie odnalezionych badań RCT oraz opracowań wtórnych przez wspólną grupę referencyjną - najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo + BSC). Brak jest badań bezpośrednio porównujących dupilumab z aktywnymi opcjami terapeutycznymi. Należy także zauważyć, badania włączone do przeprowadzonych porównań pośrednich cechowały się pewną heterogenicznością w zakresie populacji.

W populacji pacjentów z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności wykazano istotną statystycznie redukcję częstości występowania rocznych zaostrzeń astmy w grupie pacjentów stosujących dupilumab jedynie w dawce 300 mg w porównaniu z benralizumabem. W przypadku dawek 200 mg i 200 mg + 300 mg nie odnotowano różnic znamienych statystycznie dla tego punktu końcowego. W przypadku pozostałych porównań z mepolizumabem i reslizumabem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami (dla żadnej z dawek dupilumabu) w ocenie redukcji częstości występowania rocznych zaostrzeń astmy.

W populacji pacjentów z astmą eozynofilową ze steroidozależnością w ocenie rocznej częstości występowania zaostrzeń astmy istotną statystycznie redukcję odnotowano w grupie pacjentów stosujących dupilumab w dawce 300 mg w porównaniu do mepolizumabu (nie

przeprowadzono porównań dla innych dawek dupilumabu). W przypadku porównań dupilumabu z benralizumabem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

W populacji pacjentów z astmą alergiczną, istotną statystycznie redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w grupie pacjentów stosujących dupilumab odnotowano dla dawki 300 mg i 200 mg + 300 mg względem omalizumabu. W przypadku porównania dla dawki 200 mg nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Wyniki porównania pośredniego przedstawionego w przeglądzie Bateman 2020 również wskazują na niegorsze, bądź (dla pojedynczych porównań) znamienne silniejsze działanie dupilumabu w porównaniu do komparatorów w ocenie wpływu leku na redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy, poprawę parametru FEV1, czy zmianę wyniku kwestionariusza ACQ.

Niemniej biorąc pod uwagę szereg wątpliwości dotyczących definicji punktów końcowych w poszczególnych badaniach oraz charakterystyki populacji, nie można jednoznacznie stwierdzić, że leczenie DUPI wykazuje wyższość względem komparatorów. Należy zwrócić uwagę, że mniejsza liczba zaostrzeń w badaniach z dupilumabem wskazuje na mniejsze nasilenie astmy w porównaniu do populacji z badań dla komparatorów, co może skutkować przeszacowaniem skuteczności dupilumabu. Na podobne ograniczenie zwrócono także uwagę w rekomendacji PBAC 2020, wskazując, że otrzymane wyniki porównania pośredniego prawdopodobnie nie pozwolą dokładnie oszacować prawdziwego efektu bezpośredniego porównania dupilumabu z komparatorami.

Powyższe wskazuje zatem, że analiza minimalizacji kosztów powinna być podstawową techniką analityczną w analizie ekonomicznej.

Przedstawione w analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet oszacowanie budżetowe z zastrzeżeniami z uwagi na założenia przyjęte względem komparatorów. Uproszczenie w postaci przyjęcia cen komparatorów z obwieszczenia jest niewystarczające i czyni oszacowanie wnioskodawcy niewiarygodnym.



Mając na uwadze powyższe argumenty warunkiem sine qua non jest [redacted]

Wnioskowany program lekowy definiuje grupę docelową, [redacted]

Leczenie dupilumabem – zgodnie z ChPL – mogą rozpoczynać osoby powyżej 12 r.ż. Mając na uwadze

powyższe, w razie pozytywnej decyzji refundacyjnej, rekomenduje się włączenie dupilumabu do istniejącego programu lekowego.

Pod uwagę wzięto również, że według wytycznych postępowania medycznego dupilumab stanowi opcję zalecaną w przypadku ciężkiej astmy typu 2 lub steroidozależnej, a także w astmie niekontrolowanej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp. strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991341435, cena zbytu netto: ██████████ zł;
- Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp. strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991404741, cena zbytu netto: ██████████ zł

w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45, J82)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w nowej grupie limitowej. ██████████

Problem zdrowotny

Astma jest heterogenną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Ze względu na rodzaj zapalenia w drogach oddechowych wyróżnia się: astmę eozynofilową, astmę neutrofilową i astmę ubogokomórkową.

Astmę dzieli się ze względu na etiologię alergiczną (najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie, często współistnieją inne choroby atopowe, wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych bywa dodatni, zwykle dodatnie wyniki testów skórnych z alergenami wziewnymi, alergenowo swoiste przeciwciała IgE we krwi, zwykle eozynofilia płwociny indukowanej i dobra odpowiedź na wziewne glikokortykosteroidy, GKS) i niealergiczną (zwykle u osób dorosłych, często postępujący przebieg, wyniki testów skórnych ujemne, we krwi nie stwierdza się alergenowo swoistych przeciwciał IgE, często gorsza odpowiedź na wziewne GKS).

Astma ciężka pozostaje niekontrolowana pomimo zoptymalizowanego leczenia o maksymalnej intensywności oraz kontroli czynników współistniejących mogących zaostrzać chorobę, bądź kiedy astma nasila się po zmniejszeniu dużych dawek leków.

Astma oskrzelowa jest obecnie najczęstszą chorobą przewlekłą występującą u dzieci i u osób do 40. roku życia. Szacuje się, że około 4 milionów osób w Polsce cierpi z powodu objawów astmy oskrzelowej, jednakże niemal połowa nie wie o swojej chorobie. Według szacunków Global Burden of Disease (GBD) w Polsce w 2017 r. na astmę chorowało 4917 osób na 100 tys. ludności, czyli 1,9 mln osób. Częściej na ciężką astmę chorują kobiety, osoby, u których stwierdzono nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalnie (kwas acetylosalicylowy i substancje pochodne). Uważa się także, że większość chorych na ciężką astmę stanowią alergicy. Częstość występowania astmy ciężkiej szacuje się na ok. 5–10% chorych na astmę oskrzelową.

Astma oskrzelowa jest przyczyną <1% zgonów w większości krajów na świecie.

Ciężka postać astmy oskrzelowej wiąże się z poważnymi powikłaniami i złym rokowaniem. Astma ciężka jest też często przyczyną ciężkich nieodwracalnych zaburzeń wentylacji prowadzących do inwalidztwa oddechowego.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych jako komparatory podstawowe wskazano: omalizumab, mepolizumab i benralizumab, jako dodatkowy – reslizumab. Wybór komparatorów uznano za prawidłowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Dupixent zawiera substancję czynną dupilumab - rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG4, które hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukiny 4 i interleukiny 13.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu:

- dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, jako uzupełniające leczenie podtrzymujące w przypadku ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofiliów we krwi i (lub) zwiększonym stężeniem wydychanego tlenu azotu (FeNO), która jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w dużych dawkach (ICS, ang. inhaled corticosteroids) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego;

Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego oceniane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 14 badań RCT. Zidentyfikowano trzy badania RCT, porównujące dupilumab z najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo + best standard care, BSC). Pozostałe 11 badań RCT porównywało technologie opcjonalne z najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo + BSC). Ze względu na niezidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących dupilumab z uwzględnionymi komparatorami, przeprowadzono porównanie pośrednie (metoda Buchera), przez wspólną grupę referencyjną, czyli BSC. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa (różny czas obserwacji i leczenia w poszczególnych badaniach raportowany dla analizy bezpieczeństwa) odstąpiono od porównania dupilumabu z uwzględnionymi komparatorami. Poniżej przedstawiono badania/publikacje włączone do analizy, porównujące dupilumab/technologie opcjonalne z najlepszym leczeniem wspomagającym:

dupilumab

- QUEST (Busse 2018, Castro 2018; Corren 2019b, Busse 2020b oraz Busse 2020c – publikacje z wynikami dla subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną; Castro 2020 – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili oraz od poziomu FeNO; Bourdin 2020b – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili oraz poziomu FeNO plus dodatkowo

w zależności od stosowanej dawki wziewnych glikokortykosteroidów; abstrakty Pavord 2018 i Bourdin 2020). Okres obserwacji: 52 tygodnie. Liczba pacjentów N=1 902, Placebo 1,14 ml N=317, Dupilumab 200 mg N=631, Placebo 2 ml N=321;

- DRI12544 (Wenzel 2016; Corren 2019; Bourdin 2020b – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili oraz poziomu FeNO plus dodatkowo w zależności od stosowanej dawki wziewnych glikokortykosteroidów; abstrakt Bourdin 2020). Okres obserwacji: 24 tygodnie. Liczba pacjentów: N=776, Placebo, raz na 2 tygodnie N=158, Dupilumab 200 mg, raz na 2 tyg., N=150, Dupilumab 200 mg, raz na 4 tyg., N=154, Dupilumab 300 mg, raz na 2 tyg., N=157, Dupilumab 300 mg, raz na 4 tyg., N=157;
- VENTURE (Rabe 2018; Rabe 2019). Okres obserwacji: 24 tygodnie. Liczba pacjentów N=210, Placebo N=107, Dupilumab N=103;

mepolizumab

- MENSA (Ortega 2014; Albers 2019b – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofilii);
- MUSCA (Chupp 2017; Albers 2019b – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofilii);
- SIRIUS (Bel 2014);

benralizumab

- SIROCCO (Bleecker 2016);
- CALIMA (Fitzgerald 2016);
- ZONDA (Nair 2017);
- SOLANA (Panettieri 2020); Panettieri 2020b);

reslizumab

- Castro 2015 (2 badania opisane w jednej publikacji);

omalizumab:

- EXTRA (Hanania 2011; Hanania 2013 – badanie w subpopulacji pacjentów z różnym poziomem eozynofili oraz FeNO);
- INNOVATE (Humbert 2005; abstrakt Manga 2016).

Ponadto do przeglądu włączono badania dotyczące poszerzonej analizy bezpieczeństwa:

- Akinlade 2019 – publikacja z dodatkowymi wynikami z zakresu bezpieczeństwa ocenianego w badaniach QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE;
- badanie LIBERTY ASTHMA TRAVERSE (uwzględniono pacjentów włączonych do badań dla dupilumabu przedstawionych w AKL: QUEST, VENTURE, DRI12544, EXPEDITION)

Do analizy włączono także 3 badania dotyczące efektywności praktycznej:

- Dupin 2020 – retrospektywne badanie kohortowe;
- Quint 2020 – wielośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe;
- Mümmeler 2020 – wielośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe.

W ramach systematycznego wyszukiwania wnioskodawca zidentyfikował 4 opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- Ando 2020 – pośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu (badanie QUEST) i benralizumabu (badania SIROCCO i CALIMA);
- Edris 2019 – metaanaliza z zakresu skuteczności dupilumabu (badania QUEST, Wenzel 2016, Wenzel 2013), benralizumabu (badania SIROCCO, CALIMA, Park 2016, Nowak 2015, Castro 2014, Ferguson 2017), mepolizumabu (badania MENSA, MUSCA, DREAM, Haldar 2009, Flood-Page 2007), reslizumabu (badania Castro 2015, Bjermer 2016, Corren 2016, Castro 2011), lebrikizumabu, tralokinumabu, tezepelumabu i placebo.
- Ramonell 2020 – metaanaliza sieciowa porównująca skuteczność terapii dupilumabem (badania QUEST, VENTURE, Wenzel 2016, Wenzel 2013), benralizumabem (badania SIROCCO i CALIMA), mepolizumabem (badania MENSA i MUSCA) i reslizumabem (badanie Castro 2015).
- Bateman 2020 – porównanie dupilumabu (badania QUEST i DRI12544) względem benralizumabu (badania SIROCCO i CALIMA), mepolizumabu (badania MENSA, MUSCA i DREAM), reslizumabu (badania Bjermer 2016, Castro 2015, Corren 2016, Castro 2011) i omalizumabu (badania EXTRA i INNOVATE).

Z uwagi na dobre dopasowanie subpopulacji z badań dla dupilumabu do subpopulacji z badań dla komparatorów i niską heterogenicznością porównywanych populacji, wyniki raportowane w Bateman 2020 omówiono w ramach niniejszej analizy. Szczegółowe wyniki pozostałych opracowań wtórnych przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań RCT za pomocą Cochrane Risk of Bias, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne oceniano wg skali NOS, a badania jednoramienne wg skali NICE. W przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla większości badań RCT oraz dla większości analizowanych domen uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Jedynie w przypadku kilku badań, dla oceny rocznej częstości występowania ciężkich zaostrzeń uzyskano pewne zastrzeżenia co do ryzyka popełnienia błędu systematycznego (we wszystkich badaniach stosowano korektę uzyskanych wyników i nie we wszystkich publikacjach raportowano wyniki dla wariantu bez korekty). Badania efektywności praktycznej dupilumabu charakteryzowały się umiarkowaną jakością. Opracowania wtórne Edris 2019 i Ramonell 2020 charakteryzowały się niską jakością, Ando 2020 umiarkowaną jakością, Bateman 2020 wysoką jakością w skali AMSTAR 2.

Skuteczność

Porównanie pośrednie dupilumab vs komparatory na podstawie badań RCT

Populacja ITT z 3 zidentyfikowanych badań RCT dla dupilumabu jest znacznie szersza niż populacja zdefiniowana we wnioskowanym programie lekowym. Z tego względu na potrzeby analizy klinicznej wnioskodawca uwzględnił wyniki opublikowane dla subpopulacji pacjentów najbardziej zbliżonych do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

Pacjenci z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności (dupilumab porównano z benralizumabem, mepolizumabem oraz reslizumabem jako komparatorem dodatkowym)

Wyniki porównań bezpośrednich dupilumabu i komparatorów vs placebo + BSC oraz pośrednich dupilumabu i komparatorów w oparciu o wyniki 9 badań RCT: 2 badania dot. dupilumabu (QUEST, DRI12544 – Wenzel 2016), 2 dot. mepolizumabu (MENSA, MUSCA), 3 dla benralizumabu (SIROCCO, CALIMA, SOLANA) oraz 2 badania dla reslizumabu opisane w jednej publikacji Castro 2015.

W populacji pacjentów z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności, przeprowadzona analiza pośrednia wykazała istotną statystycznie redukcję częstości występowania rocznych ciężkich zaostrzeń astmy w grupie pacjentów stosujących dupilumab jedynie w dawce 300 mg w porównaniu z benralizumabem (RR=0,59 95% CI (0,38; 0,94)).

W przypadku pozostałych porównań z mepolizumabem i reslizumabem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami. Z kolei przy ocenie średniej różnicy zmiany częstości występowania rocznych zaostrzeń astmy dla porównania dupilumabu z benralizumabem i reslizumabem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie.

Istotną statystycznie poprawę parametru FEV1 u pacjentów stosujących dupilumab, odnotowano w przypadku porównania:

- dupilumabu z benralizumabem: wszystkie analizowane dawki w 12. tygodniu (200 mg MD/WMD =0,14 95% CI (0,01; 0,27), 300 mg MD/WMD =0,17 95% CI (0,04; 0,30), 200 mg + 300 mg MD/WMD =0,15 95% CI (0,04; 0,26)), dawka 200 mg + 300 mg w 24. tygodniu (MD/WMD =0,10 95% CI (0,01; 0,19)) oraz 200 mg (MD/WMD =0,17 95% CI (0,04; 0,30)) i 200 mg + 300 mg (MD/WMD =0,15 95% CI (0,04; 0,26)) w 52. tygodniu;
- dupilumabu z reslizumabem: 300 mg (MD/WMD =0,13 95% CI (0,02; 0,24)) i 200 mg + 300 mg (MD/WMD =0,11 95% CI (0,03; 0,19)) w 12. tygodniu oraz wszystkie analizowane dawki w 52. tygodniu (200 mg MD/WMD =0,19 95% CI (0,06; 0,32), 300 mg MD/WMD =0,14 95% CI (0,01; 0,27), 200 mg + 300 mg MD/WMD =0,17 95% CI (0,07; 0,27)).

W przypadku pozostałych porównań nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Przy ocenie spadku średniej wartości zmiany dla kwestionariusza ACQ nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy dupilumabem i komparatorami.

Pacjenci z astmą eozynofilową i steroidozależnością (dupilumab porównano z benralizumabem, mepolizumabem oraz reslizumabem jako komparatorem dodatkowym)

Wyniki porównań bezpośrednich dupilumabu i komparatorów vs placebo + BSC oraz pośrednich dupilumabu i komparatorów w oparciu o wyniki 3 badań RCT: 1 badanie dot. dupilumabu (VENTURE), 1 dot. mepolizumabu (SIRIUS), 1 dla benralizumabu (ZONDA).

W populacji pacjentów z astmą eozynofilową ze steroidozależnością w ocenie rocznej częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy istotną statystycznie redukcję odnotowano w grupie pacjentów stosujących dupilumab w dawce 300 mg w porównaniu do mepolizumabu (RR=0,43 95% CI (0,19; 0,97)). W przypadku porównań z benralizumabem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

W ocenie odsetka pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy, różnicę znamieną statystycznie odnotowano jedynie dla parametru względnego (RD) dla porównania z mepolizumabem, natomiast dla porównania dupilumabu z benralizumabem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy dupilumabem i komparatorami w ocenie poprawy parametru FEV1, odsetka pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową / zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień.

Pacjenci z astmą alergiczną (dupilumab porównano z omalizumabem)

Wyniki porównań bezpośrednich dupilumabu i komparatorów vs placebo + BSC oraz pośrednich dupilumabu i komparatorów w oparciu o wyniki 3 badań RCT: 1 badanie dot. dupilumabu (QUEST) i 2 dot. omalizumabu (EXTRA, INNOVATE).

W populacji pacjentów z astmą alergiczną, istotną statystycznie redukcję częstości występowania rocznych ciężkich zaostrzeń astmy w grupie pacjentów stosujących dupilumab odnotowano dla dawki 300 mg (RR=0,67 95% CI (0,49; 0,92)) i 200 mg + 300 mg (RR=0,76 95% CI (0,59; 0,99)) względem omalizumabu. W przypadku porównania dla dupilumabu w dawce 200 mg nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Porównanie pośrednie dupilumab + BSC vs komparator + BSC na podstawie opracowania wtórnego Bateman 2020

Celem przeglądu Bateman 2020 była ocena rocznej częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy oraz zmian w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] dla porównania dupilumabu z benralizumabem, mepolizumabem, reslizumabem i omalizumabem. W przeglądzie nie przeprowadzono porównań dla populacji pacjentów w astmie steroidozależnej.

Astma eozynofilowa

Wyniki porównania pośredniego dupilumabu z benralizumabem / mepolizumabem / reslizumabem przeprowadzono przez wspólną grupę referencyjną (BSC) w subpopulacji pacjentów z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności

W populacji pacjentów z astmą eozynofilową z brakiem steroidozależności, dla większości wykonanych porównań pośrednich (z wyjątkiem porównania dupilumabu w dawce 300 mg vs mepolizumab i vs reslizumab), odnotowano istotną statystycznie redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w grupie pacjentów stosujących dupilumab.

Z kolei przy ocenie poprawy parametru FEV1 istotną statystycznie różnicę na korzyść dupilumabu, odnotowano w przypadku porównania z:

- benralizumabem w 12 tygodniu obserwacji (dupilumab w dawkach 300 mg i 200 mg + 300 mg) oraz w 24 tygodniu obserwacji (dupilumab w dawkach 200 mg i 200 mg + 300 mg)
- z reslizumabem w 24 tygodniu obserwacji (wszystkie dawki dupilumabu). Po 12 tyg. obserwacji nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Natomiast dla porównania dupilumabu z mepolizumabem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie przy ocenie poprawy FEV1, zarówno po 12 jak i 24 tyg. obserwacji.

Astma alergiczna

Wyniki pośredniego dupilumabu z omalizumabem przez wspólną grupę referencyjną (BSC) na podstawie przeglądu Bateman 2020 w subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną z brakiem steroidozależności.

W populacji pacjentów z astmą alergiczną, w ocenie rocznej częstości występowania zaostrzeń astmy nie odnotowano różnic znamienych statystycznie dla porównania dupilumabu z omalizumabem.

Z kolei w ocenie poprawy parametru FEV1, odnotowano różnicę znamieną statystycznie na korzyść dupilumabu względem grupy pacjentów stosujących omalizumab po 52 tyg. obserwacji. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie w ocenie tego parametru dla porównania dupilumabu z omalizumabem po krótszym 24 tyg. okresie obserwacji.

Bezpieczeństwo

Z uwagi na różnice w okresach obserwacji, nie przeprowadzono porównania pośredniego z komparatorami. Wyniki dla dupilumabu przedstawiono dla populacji ITT (szerszej niż wnioskowana).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie u pacjentów stosujących dupilumab wyniosła od 80,5% do 81,5%, a poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8-9% pacjentów. W grupie dupilumabu najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych/ zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, występujące u około 18-19% pacjentów (w zależności od dawki leku) oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia występująca u około 15-19% pacjentów. W badaniach dotyczących dupilumabu odnotowano łącznie 10 przypadków zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonów pacjentów w populacji 2 526 pacjentów.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena efektywności praktycznej

Podsumowując wyniki badań efektywności praktycznej, dupilumab wykazuje skuteczność w praktyce klinicznej w warunkach rzeczywistych wśród pacjentów z astmą, a wyniki są porównywalne z wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa wskazują iż terapia dupilumabem jest dobrze tolerowana przez pacjentów.

Długofalowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa LIBERTY ASTHMA TRAVERSE

Wyniki przedstawiono dla ogólnej populacji włączonych do poszczególnych badań,

W populacji ITT wykazano, że w przypadku dawki 300 mg skuteczność dupilumabu utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym (skuteczność oceniano w horyzoncie 96 tygodni), tj. w fazie przedłużonej utrzymano niski odsetek rocznej częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy (roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy wynosiła od 0,30 do 0,39) oraz utrzymano poprawę wyniku FEV1 (poprawa wyniku FEV1 w 96. tygodniu od 0,22 do 0,36 ml).

Wyniki z obserwacji długoterminowej, wskazują na profil bezpieczeństwa zgodny z profilem bezpieczeństwa analizowanym na podstawie badań RCT. TEAE ogółem występowały u około 78%-88% pacjentów. Poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 1%-13% pacjentów. W badaniu odnotowano jedno TEAE prowadzące do zgonu i od 3%-6% TEAE prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Olumiant na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA)

Na stronach FDA i URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących dupilumabu.

Według raportu EPAR (EMA) najczęstsze działanie niepożądane związane ze stosowaniem leku Dupixent w leczeniu astmy to zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia. Bardzo rzadko odnotowywano reakcję anafilaktyczną (gwałtowna, poważna reakcja alergiczna).

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników analizy klinicznej mają wpływ głównie następujące ograniczenia:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących dupilumab z aktywnymi komparatorami we wnioskowanym wskazaniu. Z związku z powyższym porównanie skuteczności przeprowadzono metodą porównania pośredniego (metoda Buchera), przez wspólną grupę referencyjną czyli BSC, które charakteryzuje się ograniczeniami. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa (różny czas obserwacji i leczenia w poszczególnych badaniach raportowany dla analizy bezpieczeństwa) odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego dupilumabu z aktywnymi komparatorami w zakresie bezpieczeństwa, przedstawiono jedynie zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dla porównań dupilumabu i aktywnych komparatorów z placebo,
- populacja w badaniach dla dupilumabu względem komparatorów w przeprowadzonych porównaniach pośrednich (zarówno w porównaniu pośrednim wnioskodawcy jak i w przeglądzie Bateman 2020) cechuje się heterogenicznością.

losowego przydzielania dawek dupilumabu w badaniach, odstępstw w zakresie stosowanych dawek ICS

czy liczby wcześniejszych zastrzeżeń. Należy zwrócić uwagę, że mniejsza liczba zastrzeżeń w badaniach z dupilumabem wskazuje na mniejsze nasilenie astmy w porównaniu do populacji z badań dla komparatorów, co może skutkować przeszacowaniem skuteczności dupilumabu. Na podobne ograniczenie zwrócono także uwagę w rekomendacji PBAC 2020, wskazując, że otrzymane wyniki porównania pośredniego prawdopodobnie nie pozwolą dokładnie oszacować prawdziwego efektu bezpośredniego porównania dupilumabu z komparatorami.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 PLN (3 x 51 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii dupilumabem (Dupixent, DUPI) w leczeniu ciężkiej astmy u pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego została przeprowadzona z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (CUA). [Redacted content]

Założenia analizy:

- komparatory: omalizumab (OMA), mepolizumab (MEP) oraz benralizumab (BEN).
- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta).;
- horyzont czasowy: [Redacted content],
- uwzględnione koszty: [Redacted content]

Wyniki CUA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Dupixent w miejsce mepolizumabu oraz benralizumabu jest

Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) z perspektywy płatnika publicznego dla porównania DUPI vs komparatory wyniósł odpowiednio.

-

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

dla dawki DUPI 200 mg względem:

dla dawki DUPI 300 mg względem:

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości,

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej:

[Redacted text block]

Ograniczenia

[Redacted text block]

Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z faktem, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami, w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Dupixent, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, [REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W analizie wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono oszacowania wydatków wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych dupilumabu (Dupixent) w leczeniu ciężkiej astmy u pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta),
- horyzont czasowy: 2-letni,
- uwzględnione koszty: analogicznie jak w analizie ekonomicznej,
- liczebność populacji – [REDACTED] pacjentów w I roku oraz [REDACTED] pacjentów w II roku analizy.

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Dupixent, spowoduje [REDACTED]

[Redacted text block]

Ograniczenia

[Redacted text block]

Obliczenia własne Agencji

[Redacted text] zdecydowano o zaimplementowaniu do modelu danych kosztowych dot. efektywnych cen komparatorów, tj. z uwzględnieniem umów podziału ryzyka.

Uwzględnienie aktualnych danych NFZ dot. rzeczywistych kosztów komparatorów [Redacted text]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Uwagi do programu lekowego

Należy zaznaczyć, że populacja objęta wnioskiem, tj. [Redacted text]

[Redacted text block]

Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach DRI12544, QUEST odnotowano, że w przypadku pacjentów z wyższymi wyjściowymi poziomami biomarkerów zapalenia typu 2, takich jak poziom eozynofilów lub FeNO zmniejszenie zaostreń było większe. Nie wskazano jednak czy odnotowane różnice były istotne statystycznie.

Szczegółowe uwagi do zapisów programu lekowego dotyczące kryteriów włączenia przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Wnioskowany program lekowy definiuje grupę docelową,

Leczenie dupilumabem – zgodnie z ChPL – mogą rozpoczynać osoby powyżej 12 r.ż. Mając na uwadze powyższe, w razie pozytywnej decyzji refundacyjnej, sugeruje się włączenie dupilumabu do istniejącego programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Z uwagi na wykazane oszczędności w analizie wpływu na budżet wnioskodawca odstąpił od przedstawienia analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia astmy: polski panel ekspertów z 2021 r., stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) z 2020 r., stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) z 2020 r., międzynarodowe wytyczne Global Initiative for Asthma (GINA) z 2021 r., wytyczne European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) z 2021 r., brytyjskie National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2021 r., European Respiratory Society / American Thoracic Society (ERS/ATS) z 2020 r. oraz europejskie/amerykańskie European Respiratory Society / European Academy of Allergy and Clinical Immunology (ERS/EAACI) z 2019 r.

Podsumowując, odnalezione wytyczne (GINA 2021, EAACI 2021, PTA-PTChP 2020, ERS/ATS 2020) zalecają dupilumab w przypadku ciężkiej astmy typu 2 lub steroidozależnej, a także w astmie niekontrolowanej.

W wytycznych nie wskazano, które leki biologiczne są najbardziej skuteczne. Według EAACI 2021 nie można dokonać porównania skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków biologicznych (mocna rekomendacja, poparta opiniami ekspertów). Początkowy stopień ciężkości astmy, definicja stanu atopowego, funkcja płuca, poziom eozynofili lub historia zaostrzeń oraz historia choroby i czas trwania astmy są ważnymi modyfikatorami skuteczności leczenia. Według EAACI 2021 parametry te różnią się pomiędzy badaniami ze względu na różne kryteria włączenia lub wykluczenia, w związku z tym pośrednie porównania leczenia mogą być błędne lub stroniczne.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne pozytywne: francuską Haute Autorité de Santé (HAS 2019) i australijską Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2020), 2 pozytywne warunkowe: kanadyjską Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2021) i szkocką Scottish Medicines Consortium (SMC 2021) oraz rekomendację Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA 2020), która jest negatywna i według której dodatkowa korzyść dla dupilumabu względem aktywnych komparatorów nie została udowodniona.

W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na brak adekwatnych danych pozwalających na wykazanie dodatkowej korzyści DUPI względem innych leków biologicznych. W rekomendacji PBAC 2020 wskazano, że koszt dupilumabu należy obniżyć do poziomu kosztu najtańszego leku biologicznego na astmę. Natomiast w rekomendacjach CADTH 2021 oraz SMC 2021 jako warunek refundacji wskazano obniżenie ceny leku z uwagi na brak jego opłacalności.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.05.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1724.2020.19.RBO, PLR.4500.1725.2020.19.RBO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991341435, Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 200 mg (175 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 1,14 ml z osłonką na igłę, kod EAN: 05909991404741 w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45, ICD 10 J82)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 100/2021 z dnia 2 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45, J82)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2021 z dnia 2 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45, J82)”.
2. Raport nr OT.4231.29.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 dupilumabem (ICD-10 J45, J82)«”, data ukończenia: 22.07.2021 r.