



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 99/2023 z dnia 11 września 2023 roku
w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumabum) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych
z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 300 mg (150 mg/ml), 2 amp.-strzyk. 2 ml z osłonką na igłę, GTIN 05909991341435,
 - Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 mg (150 mg/ml), 2 wstrzykiwacze 2 ml, GTIN 05909991490614,
- w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”, w ramach nowej grupy limitowej (1230.0 Dupilumab) i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, co najmniej do poziomu umożliwiającego osiągnięcie efektywności kosztowej.

Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do programu lekowego:

- Kryterium „zmniejszenie wpływu chorób współistniejących” jest niejasne. Pacjentów z populacji docelowej charakteryzuje wielochorobowość, dlatego choroby współistniejące powinny zostać sprecyzowane do konkretnych jednostek chorobowych.
- Kryterium „redukcja zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe” może być parametrem oceny skuteczności pod warunkiem, że będą monitorowane wyłącznie GKS zlecane w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP, ang. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis) jest chorobą zapalną, którą wraz z takimi schorzeniami jak atopowe zapalenie skóry, astma oraz eozynofilowe zapalenie przełyku, charakteryzuje wspólny patomechanizm – tzw. zapalenie typu 2, z charakterystycznymi cytokinami, tj. interleukinami IL-4, IL-5 i IL-13, jako kluczowymi składowymi stanu zapalnego. Skutkiem tego w praktyce

klinicznej obserwowane jest współwystępowanie tych schorzeń – np. ok. 48–66% dorosłych pacjentów z CRSwNP cierpi również na astmę. Głównymi objawami CRSwNP są: niedrożność nosa, katar, ból/uczucie rozpierania twarzy oraz upośledzenie/utrata węchu.

Dotychczasowe leczenie CRSwNP oparte było przede wszystkim na przewlekłym stosowaniu donosowych glikokortykosteroidów (GKS) oraz krótkich terapii doustnymi GKS w okresach zaostrzeń, a także na leczeniu operacyjnym. Pomimo dostępności coraz bardziej skutecznych i bezpiecznych donosowych GKS oraz stałym doskonaleniu technik operacyjnych, u części chorych nie uzyskuje się zadowalających efektów terapii.

Dupilumab (substancja czynna produktu Dupixent) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, hamującym przekazywanie sygnałów za pośrednictwem interleukin 4. i 13. Podawany jest drogą podskórną, najczęściej co 2 tygodnie. Lek Dupixent został zarejestrowany przez EMA dn. 26.09.2017r. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. W opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, populacja pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, mogłaby liczyć od 300 do 2000 osób rocznie.

Produkt Dupixent w aktualnie ocenianym wskazaniu nie był przedmiotem opinii Rady Przejrzystości, natomiast był oceniany w innych wskazaniach i jest obecnie refundowany w programach lekowych: „Leczenie chorych z ciężką postacią astmy” oraz „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry”.

Dowody naukowe

Podstawą klinicznej analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii były wyniki badań SINUS-24 i SINUS-52 (Bachert 2019a), w których porównano dupilumab z placebo, jako interwencji dodanych do terapii standardowej (BSC - ang. best supportive care). Były to randomizowane, podwójnie zaślepienie badania III fazy przeprowadzone u pacjentów z CRSwNP, po co najmniej 1 zabiegu chirurgicznym. W bad. SINUS-24 pacjenci otrzymywali dupilumab w dawce 300mg co 2 tyg., przez 24 tyg. W bad. SINUS-52 wszyscy otrzymywali dupilumab w dawce 300mg przez 24 tyg., a następnie część pacjentów otrzymywała lek nadal co 2 tyg., a część co 4 tyg., aż do 52 tygodnia.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w obu badaniach była obustronna ocena polipów nosa (w skali NPS) oraz ocena przekrwienia i niedrożności nosa (w skali NC) po 24 tyg. Dodanie dupilumabu do BSC przyniosło IS korzyści dla pacjentów w porównaniu z placebo + BSC (w zakresie NPS średnia zmiana vs placebo [MD (95%CI)] wyniosła -1,89 (-1,91; -1,87), $p < 0,001$, a w zakresie NC: MD (95% CI)= -0,88 (-0,89; -0,87), $p < 0,001$). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: wynik CT zatok w skali Lund-Mackay, całkowita ocena objawów, wynik w teście identyfikacji zapachów UPSIT, ocena utraty węchu, wynik w skali SNOT-22, odsetek pacjentów wymagających terapii ogólnoustrojowymi GKS lub

operacji chirurgicznej oraz ocena nasilenia astmy u pacjentów ze współistniejącą astmą. W grupie dupilumab + BSC uzyskano IS korzyści w porównaniu z placebo + BSC w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. Analiza post-hoc badań SINUS-24 i SINUS-52 (Hopkins 2021) wykazała, że dupilumab był IS lepszy niż placebo we wszystkich ocenianych punktach końcowych, niezależnie od liczby wcześniejszych zabiegów chirurgicznych i czasu, jaki upłynął od ostatniego z nich. W ocenie bezpieczeństwa terapii nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami dla kluczowych punktów końcowych: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (AEs) związane z leczeniem, jakiegokolwiek ciężkie AEs związane z leczeniem, jakiegokolwiek AEs prowadzące do przerwania terapii. W żadnej z grup w ww. badaniach nie wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu.

Wytyczne praktyki klinicznej (PTOChGSz/PTA 2023, EPOS 2020, EUFOREA 2019/2021, EPOS/EUFOREA 2023, ICAR-RS 2021) zalecają rozważenie leczenia biologicznego u chorych z CRSwNP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, po niepowodzeniu zabiegu chirurgicznego oraz odpowiedniej farmakoterapii, u których zaobserwowano znaczne pogorszenie jakości życia. Jeśli po 6 miesiącach od zabiegu dojdzie do ponownego wzrostu polipów (przy równoczesnym stosowaniu miejscowych GKS), zaleca się rozpoczęcie leczenia biologicznego. W rekomendacjach podkreślono, że dupilumab jest pierwszym lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu ciężkiego CRSwNP, które nie było dostatecznie kontrolowane przez ogólnoustrojowe GKS i/lub zabiegi chirurgiczne.

Problem ekonomiczny

Stosowanie dupilumabu + BSC w miejsce BSC jest droższe i lepsze, a wartość ICUR przekracza ustawowy próg użyteczności kosztowej.

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto produktu leczniczego Dupixent wynosi [REDACTED]

[REDACTED]. Wnioskowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

Objęcie refundacją produktu Dupixent w ramach wnioskowanego wskazania w nowym programie lekowym, spowoduje istotny wzrost wydatków płatnika publicznego. Szacowanie obciążenia budżetu płatnika publicznego charakteryzuje się niepewnością ze względu na istotną trudność określenia wielkości populacji kwalifikowanej do leczenia, a także prawdopodobną kumulację kosztów w czasie obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne (HAS 2020, G-BA 2020). Wg informacji wnioskodawcy refundację uzyskano w 11 krajach (UK, EU, EFTA).

Główne argumenty decyzji:

- wyniki dostępnych badań potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej,
- brak dostępnego aktywnego komparatora,

- *wysokie obciążenie budżetu płatnika publicznego,*
- *brak efektywności kosztowej.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.29.2023 „Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)«”; data ukończenia: 30.08.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis sp. z o.o.