



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Dupixent

300 mg solution for injection x 2 prefilled syringes

300 mg solution for injection x 2 prefilled syringes with needle shield

dupilumab

Терапевтично показание	Показан при възрастни и юноши на 12-годишна възраст и по-големи като допълваща поддържаща терапия на тежка астма с тип 2 възпаление, характеризиращо се с повишени еозинофили и/или с повишен FeNO, които не са достатъчно контролирани с висока доза инхалаторни кортикостероиди (ИКС) плюс друг лекарствен продукт за поддържащо лечение
Начало – край на процедурата	27.05.2020г. – 07.01.2021г.
Окончателно решение	Отказва включване в Приложение №1 на ПЛС за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) и в Приложение №2 на ПЛС за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл.5 от Закона за лечебните заведения на ПЛС.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Dupixent**

Здравен проблем

Бронхиалната астма е хетерогенно заболяване, характеризиращо се с хронично възпаление на дихателните пътища и респираторни симптоми, свързани с вариабилна бронхообструкция. Симптомите и лимитацията на въздушния поток варират по време и интензивност. Поставянето на диагнозата "астма" се основава на идентифициране както на характерен модел респираторни симптоми като хрипове, затруднено дишане, стягане в гърдите или кашлица, така и на променливо ограничение на експираторния въздушен поток.

Разпознаваемите групи пациенти от демографски, клинични и/или патофизиологични характеристики формират "астматични фенотипове". Отделните фенотипове не корелират с конкретни патологични процеси или реакции на лечение. Най-често срещаните астматични фенотипове включват: Алергична астма; Неалергична астма; Астма при възрастни/късно проявена/; Астма с персистираща лимитация на въздушния дебит; Астма при затлъстяване.

Стратегията, на която се основава лечението на бронхиалната астма е базирано на контрола на заболяването, като фармакологичната и нефармакологична терапия се настройват в непрекъснат цикъл, който включва оценка, лечение и контрол.

Епидемиологични данни

Бронхиалната астма е най-честото хронично заболяване в детска възраст /0-18г./ и едно от най-честите хронични заболявания в световен мащаб. Заболяването засяга 10-15% от децата и 5-10% от възрастните с различна честота в отделните региони на света, по-голяма в развитите страни. Възрастовото разпределение на тежестта на астмата е с пикове на 10-14 години и на възраст 75-79 години. Най-ниската тежест е във възрастовата група 30-34 години.

В България няма точни проучвания, но според Асоциацията на пациентите с Бронхиална астма ~350 000 души са болните в България, от които ~40 000-деца. Едва 50% от болните от астма в България са диагностицирани, като това се дължи предимно на ограничения достъп до специалисти.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Dupixent/Dupilumab/ е моноклонално антитяло, което инхибира сигнализацията на IL-4 и IL-13, която се счита, че участва във възпалителните процеси на астмата. Това помага за намаляване на възпалението, води до по-малко пристъпи на бронхиална астма, повишава качеството на живот, намалява разходите за лечение, хоспитализациите. Показан е за възрастни и юноши /над 12г./ като допълнение към поддържащото лечение на пациенти с тежка астма с възпаление тип 2, характеризиращо се с високи нива на Ео в кръвта и/или повишено ниво на FeNO - фракция на азотен оксид в издишвания въздух с недостатъчен контрол въпреки високата доза инхалаторни кортикостероиди в комбинация с друго лекарство за поддържаща терапия/стъпка 5 по GINA/. Моноклоналните антитела са препоръчани от GINA за включване на стъпка 5 при тежка астма, при недостатъчен ефект от прилаганото лечение; като около 10% от пациентите с астма са с тежка, недостатъчно контролирана астма. Терапията с моноклонални антитела повишава качеството на живот на пациентите, намалява нуждата от хоспитализации и спешни посещения.

Данни за ефикасност

Клиничната ефикасност и безопасност на dupilumab за лечение на пациенти на и над 12-годишна възраст като допълваща и поддържаща терапия на тежка астма с тип 2 възпаление се основава на данни от 5 проучвания от клиничната програма:

1. Две проучвания фаза 2, от които едното е основно:

ACT11457- 12-седмично рандомизирано двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, при пациенти с персистираща умерена до тежка еознофилна астма.

DRI12544 - основно 24-седмично двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано проучване, за определяне на дозата, изследваща ефикасността и безопасността при пациенти с умерена до тежка неконтролирана астма .

2. Три проучвания фаза 3, от които две са основни:

QUEST - основно 52-седмично рандомизирано, плацебо контролирано проучване фаза 3, при пациенти с персистираща умерена до тежка неконтролирана астма, проучване за потвърждаване на ефикасността и безопасността.

VENTURE -основно 24-седмично двойно сляпо, плацебо контролирано проучване фаза 3, за определяне ефикасността на dupilumab при пациенти с кортикостероид-зависима тежка астма.

TRAVERSE - отворено проучване фаза 3 с продължаване на лечението (open-label extension) за дългосрочно проследяване на безопасността и поносимостта при пациенти,участвали в предишни проучвания за астма.

Резултатите от проучванията показват, че Dupixent статистически значимо намалява честотата на тежки обострения на пациенти със средно тежка и тежка астма-



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



48%-46% в сравнение с плацебо и както и честотата на тежки обостряния, налагащи хоспитализация или спешни посещения с 47%.

Честотата на обострянията намалява значимо при всички пациенти без значение от нивото на Ео в кръвта.

Две седмици след първата апликация на Dupixent се наблюдава увеличаване функцията на белия дроб. Ефектът на Dupixent е бърз и стабилен в продължение на 52 седмици.

Dupixent статистически значимо повишава контрола на астмата по оценка на ACQ-5 към 24-та седмица в сравнение с плацебо, има добра поносимост и безопасност. Ефективността не зависи от изходните стойности на биомаркерите на възпалението като ниво на Ео в кръвта и FeNO.

Dupixent статистически значимо намалява използването на перорални кортикостероиди в сравнение с плацебо на 24-та седмица от лечението в общата популация средно с 70,1%.

Анализ на данните, докладвани от пациентите

Степента на повлияване по отношение на предварително определената вторична крайна точка ACQ-5 Въпросник за контрол на астмата и AQLQ Въпросник за качеството на живот при астма е анализирана на седмица 24 и седмица 52. Степента на повлияване е определена като подобрене в скоря с 0,5 или повече (диапазон на скалата 0-6 за ACQ-5 и 1-7 за AQLQ). Подобрене в ACQ-5 и AQLQ е наблюдавано най-рано на седмица 2, което се запазва до седмица 24 в проучването DRI12544 и седмица 52 в проучването QUEST. Подобни резултати са наблюдавани и във VENTURE.

Данни за безопасност

Най-честата нежелана реакция е реакция на мястото на инжектиране. За анафилактична реакция се съобщава много рядко в програмата за разработване при астма. В проучванията DRI12544 и QUEST, процентът на пациентите, които са прекратили лечението поради нежелани събития е 4,3% в групата на плацебо, 3,2% в групата на dupilumab 200 mg на всеки две седмици и 6,1% в групата на dupilumab 300 mg на всеки две седмици.

Най-честите нежелани реакции са артралгия и общи нарушения и ефекти на мястото на приложение - еритема на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране.

Както всички терапевтични протеини, dupilumab има имуногенен потенциал. Анти-лекарствени антитела (ADA) отговорите обикновено не са свързани с влияние върху експозицията, безопасността или ефикасността на dupilumab.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



По-малко от 0,4% от пациентите са имали висок титър на ADA отговори, свързани с намалена експозиция и ефикасност. Общо 107 юноши на възраст от 12 до 17 години с астма са включени в 52-седмичното проучване QUEST. Наблюдаваният профил на безопасност е подобен на този при възрастни.

Данни за сравнителни алтернативи

Терапия на първи избор за лечение на астма са инхалаторни кортикостероиди, самостоятелно и комбинирани с други лекарства /дългодействащи бета агонисти, краткодействащи бета агонисти, левкотриен рецепторни антагонисти, Tiotropium/. При изчерпване на клиничния ефект се включват и перорални кортикостероиди, които имат значими нежелани ефекти при по-продължително приложение. Тук се включват и терапиите с моноклонални антитела /anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-4/IL-13 и др./ които изместват терапията с перорални кортикостероиди или я редуцират.

Алтернатива на Dupixent са:

-Anti-IgE-Omalizumab/Xolair/

-Anti-IL-5-Mepolizumab/Nucala/ и Benralizumab/Fasenra/

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Положителни са оценки от държавните институции на Франция и Швеция, като и двете препоръчват реимбурсиране. В Германия оценката е отрицателна.

Приложен анализ

Приложен е анализ разход-ползност, с измерител на резултата QALY. Анализът е проведен от перспективата на НЗОК. Времевият хоризонт е до живот (30 години). Съотношението разход-ползност е моделирано чрез модел на Марков. За сравнителни алтернативи са включени трите биологични продукта с реимбурсация у нас – Omalizumab, Benralizumab и Mepolizumab. С 3,5% годишно се дисконтират както разходите, така и резултатите при представяне за период, по-дълъг от една година.

Поучените резултати показват, че всички продукти включително dupilumab доминират benralizumab, който е с най-ниска ефективност и с най-високи разходи. Mepolizumab и omalizumab доминират dupilumab, тъй като са с по-висока ефективност (брой придобити QALY) и по-ниски разходи. По стойностна ефективност водещ е mepolizumab, следван от omalizumab.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Извършен е под анализ за групите с >300 еозинофили. Получените резултати отново показват, че benralizumab е стойностно неефективен, а dupilumab е доминиран от двете други алтернативи – omalizumab и mepolizumab.

Разходи за оценяваната здравна технология

Взети са предвид само разходите за лекарствена терапия за едногодишен период и след моделиране за след 30 години.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от перспективата на заплащащата институция НЗОК, като времевият хоризонт е 5 години. Прогнозният брой пациенти е 59 първата година, който нараства до 698 през петата година. Включването на новата здравна технология води до положително бюджетно въздействие, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Dupixent/Dupilumab/ е моноклонално антитяло, което инхибира сигнализацията на IL-4 и IL-13, която се счита, че участва във възпалителните процеси на астмата. Това помага за намаляване на възпалението, води до по-малко пристъпи на БА, повишава качеството на живот, намалява разходите за лечение, хоспитализациите.

Dupilumab е стойностно неефективна алтернатива. Тя е с по-ниска ефикасност и по-високи разходи от две от включените в ПЛС алтернативи. Бюджетното въздействие е свързано с допълнителен разход за заплащащата институция.