



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Dupixent

150 mg/ml- 2 ml solution for injection x 2 pre-filled pens

dupilumab

Терапевтично показание	при възрастни пациенти и юноши над 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 повишена фракция на издишан азотен оксид (FeNO), които не са достатъчно контролирани с висока доза инхалаторни кортикостероиди (ИКС) плюс друг лекарствен продукт за поддържащо лечение
Начало – край на процедурата	27.04.2021 г. – 21.12.2021 г.
Окончателно решение	Включване в Приложение 1 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК)



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. Бронхиалната астма е продължително и сложно в имунологично отношение заболяване на бронхо-белодробната система.

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

Астмата като заболяване е резултат от взаимодействие на различни околни фактори и генетични фактори. Влиянието на околната среда, алергичната сенсibilизация от най-ранна възраст, както и тютюнопушенето увеличава рисковете за развитие на астма още преди раждането. Промените в начина на живот, глобално са свързани с повишена заболяемост, особено при алергична астма.

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.

За определяне обема на терапията се позоваваме на насоките на GINA, която ежегодно коригира препоръките си. Лечението на БА е основано на оценка на тежестта на заболяването и наличие на контрол на болестта на стъпка от 1 до 5. Според последната редакция на GINA /2020г./ БА бива :

- лека - добър контрол на стъпка 1 или стъпка 2
- средно тежка - добър контрол на стъпка 3
- тежка - добър или липсващ контрол на стъпка 4 и 5

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. Моноклоналните антитела са препоръчани от GINA за включване на стъпка 5 при тежка астма, при недостатъчен ефект от прилаганото лечение; ~10% от астматиците са с тежка, недостатъчно контролирана астма. Dupilumab е индициран за възрастни и юноши /над



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



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 с недостатъчен контрол въпреки високата доза ICS в комбинация с друго лекарство за поддържаща терапия/ст.5 по GINA/.

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.

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. Според едно проучване от 2000г. 9,8% от децата боледуват от БА, като броят им се повишава ежегодно. Едва 50% от болните от астма в България са диагностицирани, като това се дължи предимно на ограничения достъп до специалисти. Между 50% и 75% от диагностицираните имат лека форма на заболяването, а 10% са с тежка форма на астма.

Данни за ефикасност

Програмата за клинично изследване на астмата, която е в основата на регулаторното одобрение включва 3-те рандомизирани, двойно слепи, плацебо контролирани, паралелни многоцентрови проучвания от 24 до 52 седмици DRI12544, QUEST и VENTURE.

➤ *DRI12544:* Това е 24-седмично рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано, паралелно многоцентрово дозоопределящо проучване, което включва 776 пациенти на 18 и повече години. Dupilumab в сравнение с плацебо е оценен при възрастни пациенти с умерена до тежка астма които са получавали ИКС със средна до висока доза +LABA.

➤ *QUEST:* Това е 52-седмично рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано, паралелно многоцентрово проучване, което включва 1902 пациента /на 12 и повече години/. Dupilumab спрямо плацебо е оценен при 107 юноши и 1795 възрастни пациенти с астма с : постоянна обструкция на дихателните пътища, приемащи ИКС средни или високи дози + един или 2 лекарствени продукта за поддържаща терапия, пациентите са с диагностицирана астма 1 год. и повече до вкл. в изследването, ФЕО1 ≤ 80% от предвиденото и обратимост на ФЕО1 ≥ 12% и 200мл след прием на SABA до рандомизирането.

➤ *VENTURE:* 24-седмично рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано, паралелно многоцентрово проучване за намаляване на ОКС при 210 пациенти с астма без



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



изискване на гранична стойност на биомаркерите на възпаление тип 2 и които се нуждаят от ежедневни ОКС в допълнение към редовната употреба на ИКС висока доза и допълнително поддържащо лечение.

Dupixent статистически значимо намалява честотата на тежки обостряния на пациенти със средно тежка и тежка астма - 48%-46% в сравнение с плацебо, както и честотата на тежки обостряния, налагащи хоспитализация или посещение в СПО с 47%. Честотата на обострянията при пациенти с ниво на Ео в кръвта ≥ 150 кл./мкл намалява с 56%-60% , при ≥ 300 кл./мкл-намалява с 66%-67%, а при ≥ 500 кл./мкл-намалява с 74%-71%.

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 ОКС в сравнение с плацебо на 24-та седмица от лечението в общата популация-средно 70,1%/плацебо-41,9%/.

Две седмици след първата апликация на Dupixent се наблюдава увеличаване функцията на белия дроб. Максимален ефект се наблюдава след 4-6 седмица от терапията. Ефектът на Dupixent е бърз и стабилен в продължение на 52 седмици.

Данни за безопасност

Най-честата нежелана реакция е еритема 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 дупилумаб 200 mg на всеки две седмици и 6,1% в групата на дупилумаб 300 mg на всеки две седмици.

Данни за сравнителни алтернативи

Терапия на първи избор за лечение на астма са ИКС, в различни дозировки и комбинирани с други лекарствени продукти /LABA, SABA, LTRA, Tiotropium br., Terphylin/. При изчерпване на клиничния ефект се включват и ОКС, за съжаление с много и значими странични 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 ОКС или я редуцират. Терапията с моноклонални антитела



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



/напр.Dupixent/ повишава качеството на живот на пациентите, намалява нуждата от хоспитализации и посещения в СПО.

Алтернатива на Dupixent са:

- Anti-IgE-Omalizumab/Xolair/-при тежка алергична астма при възрастни и деца над 12г.с високи IgE
- Anti-IL-5-има 3 одобрени IL-5 инхибитори:
 - Mepolizumab/Nucala/
 - Benralizumab/Fasenra/
 - Rezlizumab/Cinqaero/

Цитираните моноклонални антитела са включени в Позитивния лекарствен списък на НЗОК с реимбурсация 75%.

Фармако-икономически показатели

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

Представени са оценки на други държавни институции сред които Великобритания – NICE, Германия IQWiG / G-BA, Франция – HAS и Швеция – TLV. В Англия Dupilumab не се препоръчва като допълнителна поддържаща терапия. Становището на комисията HAS е положително по отношение на включването на лекарствения продукт в списъка на реимбурсираните лекарства. TLV одобрява реимбурсиране на здравната технология.

Приложен анализ

Приложен е фармако-икономическият анализ разход-ефективност. Предвид избраният фармако-икономически анализ измерителят на резултата е QALY. Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е 30 години. Приложено е дисконтиране с годишен дисконтов фактор 3% за разходите и резултатите. Моделиране не е приложено. За сравнителна алтернатива са избрани Benralizumab, Mepolizumab, Omalizumab. Приложен е детерминистичен анализ на чувствителността. Терапията с dupilumab е съпроводена с по-високи разходи от mepolizumab и omalizumab и с по-ниски разходи от benralizumab. От гледна точка на системата на здравеопазване в България терапията с dupilumab е стойностно ефективна само спрямо benralizumab при сравнението на ICER с прага на рентабилност.

Анализи на подгрупи



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Подгрупи не са обект на анализ

Разходи за оценяваната здравна технология

Изчислени са разходите за закупуване и приложение на лекарствените продукти.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за първата година е 29, а за петата е 223. Анализът на бюджетното въздействие показва увеличение на разходите за НЗОК за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Резултатите от посочените по-горе проучвания са дали основание Dupixent (dupilumab) да бъде включен в препоръките на Глобалната инициатива за диагностика и лечение на астмата (GINA, Difficult to treat and severe asthma in adolescent and adult patients, V 2.0, 2019). В терапевтичния алгоритъм Dupixent е доминантна алтернатива само спрямо benralizumab, но не и спрямо останалите 2 алтернативи mepolizumab и omalizumab.