



Rekomendacja nr 100/2023

z dnia 12 września 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Dupixent (dupilumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) w programie lekowym: „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)” w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem obniżenia kosztów terapii poprzez [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy refundacji dupilumabu w leczeniu dorosłych pacjentów na ciężkie, przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i przebyte co najmniej 2 zabiegi operacyjne zatok (lub przeciwwskazania do zabiegu) nie zapewniają kontroli choroby. Dupilumab stanowiłby więc terapię uzupełniającą do donosowych kortykosteroidów stosowanych już przez pacjentów.

Aktualnie pacjenci przyjmują donosowe glikokortykosteroidy (GKS), w razie zaistnienia potrzeby glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe, a także są poddawani zabiegom chirurgicznym.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z placebo (PLC). Wszyscy pacjenci byli również leczeni donosowymi glikokortykosteroidami (GKS) przez cały okres obserwacji.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, można stwierdzić, że stosowanie dupilumabu jest skuteczniejsze niż stosowanie PLC, w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych m.in. obustronnej oceny polipów nosa w skali NPS¹ czy oceny przekrwienia i niedrożności nosa (NC).

Należy mieć na uwadze, że populacja w badaniach SINUS-24 i SINUS-52 nie odpowiada w pełni wnioskowanej populacji, gdyż w badaniach [REDACTED]

¹ ang. *nasal polyp score* – skala polipa nosa, W skali NPS zdobyć można od 0 do maksymalnie 8 punktów. Całkowity wynik jest sumą wyników dla prawego i lewego przewodu nosowego. Niższe wyniki w skali NPS wskazują na mniejsze nasilenie choroby, a tym samym skuteczniejsze leczenie. Wyższe wyniki wskazują na bardziej rozległe lub ciężkie polipy nosa. Im wyższa zmiana wyniku względem wartości początkowych tym skuteczniejsze leczenie. Wynik ≥ 5 oznacza ciężki CRSwNP.

Wyniki analizy post-hoc z badań SINUS-24 i SINUS-52 (Hopkins 2021) wskazują na brak wpływu liczby wcześniejszych zabiegów na skuteczność dupilumabu w ocenianej populacji.

W zakresie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, TEAEs prowadzących do zgonu lub przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI).

Według oszacowań analizy ekonomicznej inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ znajduje się [redacted] progu opłacalności [redacted]

Wnioskowany lek na zaproponowanych warunkach jest [redacted]

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Dupixent, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego, w wariantcie [redacted] o ok. [redacted] w I roku oraz o ok. [redacted] w II roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi prognozowanych udziałów w rozpatrywanym rynku leków oraz liczebności populacji pacjentów.

Oceny przeprowadzone przez inne Agencje HTA wskazują na możliwą korzyść kliniczną w leczeniu dorosłych pacjentów na ciężkie, przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych 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, cena zbytu netto: [redacted];
- Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 mg (150 mg/ml), 2 wstrzykiwacze 2 ml, GTIN 05909991490614, cena zbytu netto: [redacted];

w programie lekowym „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (z polipami nosa lub bez polipów) u dorosłych definiuje się jako występowanie 2 lub więcej spośród wymienionych poniżej objawów, z których jednym powinna być niedrożność nosa lub katar (przedni lub tylny):

- niedrożność nosa,
- katar (przedni/tylny),
- ból/uczucie rozpierania twarzy,
- upośledzenie/utrata węchu

trwające powyżej 12 tygodni.

Szacuje się, że na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) cierpi 5,5–28% populacji ogólnej. Częściej występuje u palaczy niż u osób niepalących. PZZPzPN stanowi powszechny problem zdrowotny w krajach zachodnich, a częstość jego występowania wynosi 3%.

Leczenie chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN, CRSwNP, ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyposis*) oparte jest na leczeniu zachowawczym – przewlekłym stosowaniu donosowych lub doustnych leków przeciwzapalnych (glikokortykosteroidów) i płukaniu jam nosa 0,9% roztworami NaCl oraz leczeniu operacyjnym. Pomimo dostępności coraz bardziej skutecznych i bezpiecznych donosowych glikokortykosteroidów oraz stałym doskonaleniu technik operacyjnych, u części chorych nie uzyskuje się zadowalających efektów terapii.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN) wywiera duży wpływ na samopoczucie oraz funkcje społeczne. Niedoszacowanie ciężaru choroby, w którym często zapomina się o znaczeniu aspektu psychospołecznego, w tym zdrowia psychicznego, jakości snu i funkcji społecznych, wymaga podejścia multidyscyplinarnego, a leczenie powinno być prowadzone zgodnie z wytycznymi, określającymi najlepsze leczenie dla konkretnego pacjenta

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC) obejmujące glikokortykosteroidy (GKS) donosowe (propionian flutykazonu, furoinian mometazonu), antybiotyki makrolidowe i glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe (m.in. prednizon/prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon).

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

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) Dupixent jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego;
- ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, które kwalifikują się do leczenia ogólnego;
- 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;
- u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, 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 średnich lub dużych dawkach (ICS) oraz innego produktu leczniczego do leczenia podtrzymującego;
- jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami w leczeniu osób dorosłych z ciężkim przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP),

u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i (lub) zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby;

- dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej świerzbiączką guzkową (PN), którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego;
- eozynofilowego zapalenia przetyku u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, u których leczenie nie zapewnia kontroli choroby, jest nietolerowane lub chorzy nie kwalifikują się do terapii standardowej.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu (DUPI) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa.

Do analizy klinicznej włączono 2 randomizowane podwójnie zaślepienie badania III fazy:

- SINUS-24 - ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (DUPI) w porównaniu z placebo (PLC). Wszyscy pacjenci stosowali jednocześnie donosowo furoinian mometazonu. Liczba pacjentów: DUPI 143, BSC 133; Mediana okresu obserwacji: 24 tyg.
- SINUS-52 - ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu (DUPI) z różną częstotliwością podawania w porównaniu z placebo (PLC). Wszyscy pacjenci stosowali jednocześnie donosowo furoinian mometazonu. Liczba pacjentów: DUPI gr. A (co 2 tyg.) 150, DUPI gr. B (co 2 tyg. (przez 24 tyg.), następnie co 4 tyg. (przez 24 tyg.)) 145, BSC 153; Mediana okresu obserwacji: 52 tyg.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). W badaniach SINUS-24 i SINUS-52 ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie we wszystkich domenach.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi (PK) w badaniach SINUS-24 i SINUS-52 są:

- obustronna ocena polipów nosa w skali NPS²,
- ocena przekrwienia i niedrożności nosa (NC) po 24 tyg..

² ang. *nasal polyp score* – skala polipa nosa, W skali NPS zdobyć można od 0 do maksymalnie 8 punktów. Całkowity wynik jest sumą wyników dla prawego i lewego przewodu nosowego. Niższe wyniki w skali NPS wskazują na mniejsze nasilenie choroby, a tym samym skuteczniejsze leczenie. Wyższe wyniki wskazują na bardziej rozległe lub ciężkie polipy nosa. Im wyższa zmiana wyniku względem wartości początkowych, tym skuteczniejsze leczenie. Wynik ≥ 5 oznacza ciężki CRSwNP.

Skuteczność

dupilumab (DUPI) vs placebo (PLC) (porównanie bezpośrednie)

Wszyscy pacjenci aplikowali donosowo furoinian mometazonu przez cały okres obserwacji. W razie potrzeby stosowali glikokortykosteroidy systemowo lub byli poddani operacyjnemu leczeniu polipów nosa.

Różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść pacjentów stosujących DUPI w porównaniu do grupy otrzymującej PLC zaobserwowano m.in. w zakresie:

- obustronnej oceny polipów nosa w skali NPS,

| | | | |
|--------------------|------|--|--|
| SINUS-24 (24 tyg.) | DUPI | średnia (SE) ³ = -1,89 (0,14) | |
| | PLC | średnia (SE)=0,17 (0,15) | MD ⁴ (95% CI)= -2,06 (-2,43; -1,69) |
| SINUS-52 (52 tyg.) | DUPI | średnia (SE)= -2,24 (0,15) | |
| | PLC | średnia (SE)=0,15 (0,15) | MD (95% CI)= -2,40 (-2,77; -2,02) |
- oceny przekrwienia i niedrożności nosa (NC)

| | | | |
|--------------------|------|----------------------------|-----------------------------------|
| SINUS-24 (24 tyg.) | DUPI | średnia (SE)= -1,34 (0,07) | |
| | PLC | średnia (SE)=-0,45 (0,07) | MD (95% CI)= -0,89 (1,07; 0,71) |
| SINUS-52 (52 tyg.) | DUPI | średnia (SE)= -1,35 (0,07) | |
| | PLC | średnia (SE)=-0,37 (0,08) | MD (95% CI)= -0,98 (-1,17; -0,79) |
- całkowitej oceny objawów (skala:0-8) po 24 tyg.

| | | | |
|----------|------|----------------------------|-----------------------------------|
| SINUS-24 | DUPI | średnia (SE)=-3,77 (0,16) | |
| | PLC | średnia (SE)=-1,17 (0,17) | MD (95% CI)= -2,61 (-3,04; -2,17) |
| SINUS-52 | DUPI | średnia (SE)= -3,45 (0,15) | |
| | PLC | średnia (SE)=-1,00 (0,20) | MD (95% CI)= -2,44 (-2,87; -2,02) |

a także wyniku tomografii komputerowej zatok w skali Lund-Mackay, wyniku w teście identyfikacji zapachów UPSIT, utraty węchu, wyniku w skali SNOT-22⁵, liczby pacjentów wymagających terapii ratunkowej ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub operacji chirurgicznej, zmiany FEV1⁶ u pacjentów ze współistniejącą astmą, zmiany w skali ACQ-6⁷ u pacjentów ze współistniejącą astmą.

U pacjentów stosujących dupilumab uzyskano istotne korzyści kliniczne (uzyskana zmiana była wyższa niż minimalna istotna klinicznie zmiana (MCID)) w zakresie m.in.: obustronnej oceny polipów nosa w skali NPS, oceny przekrwienia i niedrożności nosa (NC), całkowitej oceny objawów po 24 tyg., wyniku tomografii komputerowej zatok w skali Lund-Mackay, wyniku w teście identyfikacji zapachów UPSIT, wyniku w skali SNOT-22, zmiany FEV1 u pacjentów ze współistniejącą astmą, zmiany w skali ACQ-6 u pacjentów ze współistniejącą astmą.

³ Średnia zmiana względem wartości początkowych

⁴ Średnia zmiana względem placebo

⁵ Zmiana wyniku testu zatokowo-nosowego (ang. *Sino-Nasal Outcome Test*) W SNOT-22 analizuje się 5 domen: domena objawów rynologicznych, objawów obejmujących obszar ucha/twarzy, dotyczących snu, funkcjonowania i sfery psychologicznej / emocjonalnej. W teście SNOT-22 można zdobyć od 0 do 110 punktów. Niższe wyniki testu SNOT-22 wskazują na mniejsze nasilenie choroby a tym samym skuteczniejsze leczenie.

⁶ natężona objętość wydechowej pierwszosekundowej (ang. *forced expiratory volume in 1 second*);

⁷ kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ang. *6-item asthma control questionnaire*);

W analizie post-hoc Hopkins 2021 dupilumab był istotnie statystycznie lepszy niż placebo we wszystkich ocenianych punktach końcowych. Liczba wcześniejszych zabiegów chirurgicznych i czas, jaki upłynął od ostatniej operacji, nie wpływały na wyniki skuteczności dupilumabu.

Bezpieczeństwo

dupilumab (DUPI) vs placebo (PLC) (porównanie bezpośrednie)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, TEAEs prowadzących do zgonu lub przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI).

W części podgrup istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów leczonych dupilumabem niż placebo występowały oceniane zdarzenia niepożądane takie jak:

- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (u chorych ze współistniejącą astmą po 24 tyg. obserwacji);
- nasilenie polipów nosa (w ogólnej populacji łączonej z badań SINUS-24 i SINUS-52 po 24 tyg., ogólnej z badania SINUS-52 po 52 tyg., chorzy ze współistniejącą astmą, chorzy bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego, chorzy z ≥ 1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym);
- nasilenie astmy (w ogólnej populacji łączonej z badań SINUS-24 i SINUS-52 po 24 tyg., ogólnej z badania SINUS-52 po 52 tyg., ogólnej z badania SINUS-24 po 24 tyg., chorzy ze współistniejącą astmą, chorzy z ≥ 1 wcześniejszym leczeniem chirurgicznym);
- zapalenie oskrzeli (w ogólnej populacji z badania SINUS-24 po 24 tyg.);
- ostre zapalenie zatok (w ogólnej populacji z badania SINUS-52 po 52 tyg.).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena odczuwania smaku w badaniach SINUS-24 i SINUS-52

Wyniki analizy post-hoc z badań SINUS-24 i SINUS-52 (Peters 2022) wskazują na istotną statystycznie poprawę odczuwania smaku (mniejsza liczba punktów w skali utraty smaku) w grupie leczonej dupilumabem (SINUS-52 po 52 tyg. obserwacji, DUPI SE=-1,17 (0,09) vs PLC SE=-0,24 (0,08), MD (95%CI)=-0,93 (-1,14, -0,71).

Ocena odczuwania objawów przez pacjentów w badaniach SINUS-24 i SINUS-52

W analizie post-hoc z badań SINUS-24 i SINUS-52 (Gevaert 2023) istotnie statystycznie częściej obserwowano mniejsze nasilenie objawów (0 lub 1 punkt w skalach nasilenia objawów) w grupie stosującej dupilumab w porównaniu z placebo. W 24 tyg. odsetek ten wynosił:

- dla nasilenia przekrwienia nosa - DUPI 54% vs PLC 14%, OR (95%CI)=8,7 (5,6; 13,5);
- dla nasilenia utraty węchu - DUPI 43% vs PLC 6%, OR (95%CI)=14,4 (7,9; 26,0);
- dla nasilenia nieżyty nosa - DUPI 53% vs PLC 16%, OR (95% CI)=6,6 (4,1; 10,9)].

ChPL Dupixent

Do często występujących działań niepożądanych (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, obrzęk, świąd, ból, opuchlizna), zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, ból stawów, opryszczka jamy ustnej i eozynofilia.

WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Dupixent. W bazie VigiAccess najczęściej raportowano: zaburzenia ogólne

i działania wynikające z drogi podania (nieefektywność leku, ból w miejscu wstrzyknięcia, pogorszenie stanu, rumień miejscu wstrzyknięcia), użycie produktu poza zatwierdzonym wskazaniem, ominięcie dawki produktu oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (świąd, wysypka, atopowe zapalenie skóry).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, że populacja w badaniach SINUS-24 i SINUS-52 nie odpowiada w pełni wnioskowanej populacji [REDAKTOWANE]. Wyniki badania Hopkins 2021 (analiza post-hoc z badań SINUS-24 i SINUS-52) wskazują na brak wpływu liczby wcześniejszych zabiegów na skuteczność dupilumabu w ocenianej populacji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywnym horyzoncie czasowym (50 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Dupilumab (DUPI) jako terapię dodaną do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) porównano ze stosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego. Komparator BSC tworzą:

- miejscowe glikokortykosteroidy:

- propionian flutykazonu;
- furoinian mometazonu;
- antybiotyki makrolidowe;
- glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe m.in.: prednizon/prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon;

stosowane zgodnie ze wskazaniem klinicznym.

Uwzględniono wyniki analizy klinicznej oraz następujące kategorie kosztów: leki i ich podanie, zabiegi operacyjne i powikłania pooperacyjne, diagnostyka i monitorowanie oraz leczenie zdarzeń niepożądanych.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł:

[redacted]

[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DUPI+BSC w miejsce BSC jest [redacted]. Oszacowany ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. [redacted]

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN) wynosi [redacted].

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazują, że [redacted].

Prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej dupilumabu względem komparatorów wynosi [redacted].

Ograniczenia

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, które przekładają się na oszacowania analizy ekonomicznej.

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 2023 r. poz. 826 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 opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki, administracja leczenia, diagnostyka i monitorowanie leczenia, leczenie zdarzeń niepożądanych oraz zabiegi i leczenie powikłań.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej w perspektywie wspólnej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

W wariantcie [redacted] objęcie refundacją leku Dupixent to [redacted]

Koszty dupilumabu w wariantcie [redacted] wyniosą ok. [redacted] w I roku refundacji i ok. [redacted] w II roku refundacji, a w wariantcie [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wydatki płatnika publicznego ma wariant, w którym przyjęto mniejszy bądź większy odsetek [redacted] (odpowiednio zmniejszenie wydatków inkrementalnych o [redacted] do zwiększenia o [redacted])

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność dotycząca prognozowanych udziałów produktu leczniczego Dupixent. Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora w analizie podstawowej oszacowano na podstawie [redacted]

Wśród ograniczeń należy także wskazać niepewność dotyczącą liczebności populacji, która stosowałaby wnioskowaną terapię. Powyższe wartości zostały oparte na podstawie badania rynku przez wnioskodawcę i nie są zbieżne z danymi rzeczywistymi otrzymanymi z NFZ. Nie przedstawiono również właściwej analizy wykorzystania świadczeń u pacjentów, którzy mogliby kwalifikować się do proponowanego programu lekowego.

Na ograniczoną wiarygodność analizy wpływają także ograniczenia analizy klinicznej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę wpływ na budżet oraz [REDAKTOWANE] DUPI, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wymagane jest więc [REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

W zaproponowanym programie lekowym ocenę skuteczności leczenia (po 24 tygodniach, a następnie nie rzadziej niż raz na 4 miesiące) oparto o poniższe kryteria tj.:

- a) redukcja wielkości polipów nosa na podstawie skali NPS (obniżenie wyniku w skali NPS o ≥ 1 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia dupilumabem)),
- b) poprawa jakości życia na podstawie skali SNOT-22 (obniżenie wyniku w skali SNOT-22 o $\geq 8,9$ pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia dupilumabem)),
- c) redukcja zapotrzebowania na kortykosteroidy ogólnoustrojowe,
- d) zmniejszenie wpływu chorób współistniejących;

przy czym brak skuteczności jest rozumiany jako niespełnienie przynajmniej jednego z ww. kryteriów.

Kryteria opisane w pkt. a) oraz b), a także wskazane dla nich minimalne różnice kliniczne, są zgodne z aktualnymi wytycznymi, badaniami klinicznymi oraz opiniami ekspertów.

Należy zwrócić uwagę, iż monitorowanie zużycia kortykosteroidów może być parametrem oceny skuteczności, pod warunkiem, że monitorowane będą wyłącznie kortykosteroidy zlecone do stosowania w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych. Na podstawie analizy informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych w bazach NFZ u pacjentów z populacji docelowej wykazano wykorzystanie zarówno kortykosteroidów donosowych, jak i do stosowania ogólnego. Baza refundacji aptecznej NFZ nie zawiera powiązania preskrypcji konkretnych leków ze wskazaniami, dla których zostały ordynowane.

Ponadto kortykosteroidy do stosowania ogólnego są refundowane we wszystkich zarejestrowanych na dzień wydania decyzji oraz wskazaniach pozarejestacyjnych, jednakże w ChPL omawianych leków nie odnaleziono jednoznacznego wskazania do stosowania określonego jako przewlekłe zapalenie zatok przynosowych.

Raportowanie zmniejszenia wpływu chorób współistniejących wydaje się podejściem niezasadnym. Przeprowadzona analiza rzeczywistej praktyki wskazuje, że pacjenci z analizowanej populacji charakteryzują się wielochorobowością o czym świadczą:

- znaczne obciążenie systemu ochrony zdrowia generowane przez świadczenia rehabilitacyjne i leczenie szpitalne;
- refundacja produktów leczniczych stosowanych w leczeniu niezakaźnych, cywilizacyjnych chorób przewlekłych, rozumianych jako cukrzyca, nadciśnienie, dna moczanowa.

Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że brak jest przesłanek do wnioskowania przyczynowo-skutkowego pomiędzy wpływem skutecznego leczenia ciężkiego, przewlekłego zapalenia zatok przynosowych na przebieg chorób współistniejących takich jak cukrzyca.

W trakcie oceny analizowano publikacje, w których porównywano schemat częstszego i rzadszego podawania DUPI i ich wpływu na efekty zdrowotne. Na moment wydania rekomendacji nie można przedstawić jednoznacznych wytycznych, co do wpływu schematu podawania leku na efekt zdrowotny, ale niewykluczone, że w przyszłości, przy kolejnej ocenie zasadne będzie uzupełnienie oceny skuteczności o punkt: redukcja zapotrzebowania na DUPI.

Jeden z ekspertów zwrócił się z prośbą o stworzenie Zespołu Koordynacyjnego dla realizacji tego programu.

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.

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

Oszacowane oszczędności w wysokości [redacted] w analizowanym horyzoncie czasowym (2 lata) mogłyby umożliwić pokrycie kosztów związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii.

Należy wskazać, że zaproponowane rozwiązanie wydaje się niewłaściwe, ze względu na fakt, iż od 1 września do refundacji wszedł produkt leczniczy Bekemv, który jest pierwszym odpowiednikiem dla ekulizumabu.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Otorynolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi/ (PTOChGSz/PTA 2023);
- The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps/ European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EPOS/EUFOREA 2023);
- European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA 2019/2021);
- The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS 2020);
- International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis (ICAR-RS 2021).

Zgodnie z wytycznymi pierwszą linią leczenia przewlekłego zapalenia zatok jest codzienne stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów (GKS) oraz płukanie jam nosa roztworem soli. Jeżeli leczenie miejscowymi GKS jest niewystarczające do uzyskania kontroli choroby, zaleca się krótkoterminowy cykl doustnych GKS (zwykle trwający maksymalnie 2-3 tygodnie), które mogą być stosowane samodzielnie lub jako uzupełnienie terapii donosowymi kortykosteroidami.

Zabieg chirurgiczny należy rozważyć u chorych z PZZPzPN, u których nie osiągnięto kontroli choroby pomimo stosowania leczenia podstawowego.

Zaleca się rozważenie leczenia biologicznego u chorych z PZZP z obustronnymi polipami o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego po niepowodzeniu odpowiedniej farmakoterapii i zabiegu chirurgicznego, u których zaobserwowano znaczne pogorszenie jakości życia. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia biologicznego równoległe z przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym. Po wykonaniu zabiegu należy odczekać 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia biologicznego. Jeśli

wykonana operacja oraz stosowanie miejscowych kortykosteroidów nie spowoduje zahamowania wzrostu polipów, zaleca się rozpoczęcie terapii biologicznej.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne (HAS 2020, G-BA 2020). Wskazano, że lek wykazuje dodatkowe korzyści jako terapia uzupełniająca do stosowanych donosowych kortykosteroidów w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP).

Nie wydano rekomendacji NICE 2020, SMC 2020 i AWMSG 2020 ze względu na fakt braku złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Dupixent w ocenianym wskazaniu jest finansowany w [] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.07.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2420.2022.19.RBO, PLR.4500.544.2023.12.RBO), odnośnie do 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, GTIN 05909991341435,
- Dupixent (dupilumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 mg (150 mg/ml), 2 wstrzykiwacze 2 ml, GTIN 05909991490614,,

we ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10 J32, J33)”, 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 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska 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)”.

Piśmiennictwo

1. 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)”
2. Raport 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)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30 sierpnia 2023 r.