



Rekomendacja nr 74/2016

z dnia 2 grudnia 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Nucala, mepolizumab, 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, w ramach programu lekowego "Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82)

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nucala, mepolizumab, 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka, w ramach programu lekowego "Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82)".

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Dostępne dowody naukowe zebrane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu (MEPO) w leczeniu astmy eozynofilowej są dobrej jakości, jednak badania przeprowadzono maksymalnie z półtorarocznym okresem obserwacji. Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite. Wyniki badań opublikowanych wskazują na istotną statystycznie przewagę skuteczności terapii mepolizumabem nad standardową terapią przeciwastmatyczną w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak: ocena jakości życia, liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, kontrola objawów astmy oraz zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykoidów. Głównym zdarzeniem niepożądanym (choć bez istotności statystycznej różnic) były zaostrzenia nieastmatyczne i reakcje w miejscu podania (występowały blisko trzykrotnie częściej). Obserwacje długookresowe (faza przedłużona badań MENSA i SIRIUS z okresem obserwacji: 52 tyg.) wskazały, że zaostrzenia astmy obserwowano jednak u blisko połowy pacjentów, co sugeruje niewystarczającą kontrolę choroby.

Porównanie pośrednie z omalizumabem wykazało o ponad połowę gorszą kontrolę astmy (różnice istotne statystycznie) oraz zbliżoną skuteczność w zakresie klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, częstości występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy oraz zaostrzeń astmy prowadzącej do hospitalizacji (brak różnic istotnych statystycznie).



Należy zaznaczyć, że badania włączone do analiz obejmowały inną populację, niż docelowa proponowana w projekcie programu lekowego – młodszą, o niższych parametrach FEV1 i zaostrzeń w ciągu roku, generalnie w lepszym stanie zdrowia. Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności wnioskowanej terapii w przypadku subpopulacji chorych z relatywnie niskim poziomem eozynofilii, np. w zakresie 150-500 komórek/ μ l, natomiast zgodnie z zapisami programu lekowego tacy chorzy spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia mepolizumabem. W analizowanych badaniach stosowano różne dawki i różne drogi podania mepolizumabu, tymczasem dawka mepolizumabu zalecana w programie to 100 mg do podawania podskórnego raz na 4 tygodnie.

Ponadto warto zwrócić uwagę na publikację Haldar 2014 prezentującą na wykresach wyniki badania obserwacyjnego uzyskane w okresie 12 miesięcy po zaprzestaniu leczenia mepolizumabem. Obniżona w wyniku podawania MEPO częstość występowania ciężkich zaostrzeń w grupie uprzednio stosującej MEPO zaczęła znacząco rosnać z chwilą zaprzestania leczenia, by po 6 miesiącach odzyskać poziom sprzed leczenia, po czym po kolejnych 6 miesiącach (12 miesiącach obserwacji) była wyższa w grupie MEPO w porównaniu do grupy PLC, w której częstość ciężkich zaostrzeń nadal wykazywała tendencję spadkową uzyskując poziom dla grupy mepolizumabu w chwili zaprzestania leczenia.

Podobną charakterystyką cechowała się ocena kontroli astmy mierzonej kwestionariuszem Juniper Asthma Control Questionnaire (JACQ). W okresie 12 miesięcy obserwacji od stosowania interwencji stan chorych przyjmujących placebo ulegał polepszeniu i osiągnął stan zbliżony do stanu pacjentów leczonych mepolizumabem w momencie zaprzestania podawania mepolizumabu.

Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania mepolizumabu ze standardową terapią przeciwastmatyczną wskazują, że oceniana interwencja bez względu na zastosowanie zaproponowanego RSS nie jest efektywna kosztowo. Podobnie dla porównania terapii mepolizumabem i omalizumabem roczne stosowanie mepolizumabu wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. Wnioskowanie na podstawie przedstawionych wyników ogranicza fakt, że brak jest jednoznacznych danych na potwierdzenie założenia o równorzędnej efektywności klinicznej mepolizumabu i omalizumabu uzasadniających zastosowanie analizy minimalizacji kosztów. Przeprowadzone porównanie pośrednio cechuje szereg ograniczeń (m.in. heterogeniczność porównywanych populacji, kryteriów włączenia, okresu obserwacji, punktów końcowych, brak zaślepienia w badaniach dla omalizumabu, przyjęcie różnej wielkości redukcji dawki doustnych glikokortykosteroidów). Ponadto wspomniane powyżej badanie Haldar 2014 może sugerować, że efekt zdrowotny MEPO może być przeszacowany w horyzoncie długoterminowym.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na nieuzasadniony z punktu widzenia korzyści zdrowotnych wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie we wnioskowanym wskazaniu. Wśród szeregu innych ograniczeń kluczowe jest m. in. oszacowanie wielkości populacji stwarzające trudności w dokładnym przewidywaniu populacji docelowej i wskazujące odmienne wartości przy zastosowaniu kryterium epidemiologicznego i zastosowanego przez wnioskodawcę wskaźnika wielkości populacji leczonej omalizumabem w programie leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz możliwość kwalifikowania poszczególnych pacjentów zarówno do grupy oznaczonej kodem ICD-10 J45, jak i ICD-10 J82.

Projekt wnioskowanego programu lekowego wymaga szeregu uzupełnień i doprecyzowań, np. w zakresie zapisów odnoszących się do wykluczenia zakażeń pasożytniczych u pacjentów

kwalifikowanych do program oraz modyfikacji kryteriów włączenia i/lub wyłączenia pacjentów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nucala, mepolizumab, 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, kod EAN: 5909991246617 do wydawania pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego "Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82)".

Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE]. Wnioskodawca przedstawił instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Astma to heterogenna przewlekła choroba zapalna dróg oddechowych skutkująca nadreaktywnością oskrzeli, prowadzącą do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu, rozlanej obturacji oskrzeli o zmiennym nasileniu.

Jednym z fenotypów astmy jest astma eozynofilowa, która charakteryzuje się podwyższonym poziomem eozynofili w biopsji oskrzelowej lub płwocinie pomimo przewlekłego stosowania odpowiednich dawek wziewnych kortykosteroidów.

Do wzrostu liczby eozynofili przyczynia się wiele czynników: procesy alergiczne, przewlekłe procesy zapalne, wniknięcie pasożytów do organizmu. Eozynofilia sięgająca 15–45% jest specyficzna dla chorób alergicznych.

W porównaniu do innych fenotypów choroby na astmę eozynofilową o wiele rzadziej są uczuleni na wziewne alergeny, pomimo to u wielu pacjentów stwierdza się podwyższony poziom IgE. Inną charakterystyczną cechą tego fenotypu astmy jest występowanie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa, które jest silnie skorelowane z podwyższonym poziomem eozynofili we krwi. Pacjenci z fenotypem astmy eozynofilowej wykazują zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zaostrzeń lub wymagają przewlekłego stosowania doustnych kortykosteroidów.

Ciężka astma eozynofilowa według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 J82 obejmuje ponadto Zespół Löfflera i eozynofilię tropikalną (płucną). Nie obejmuje natomiast: stanów wtórnych do aspergilozy, stosowanych leków, infestacji pasożytniczych, układowych chorób tkanki łącznej.

Chorobowość astmy eozynofilowej nie jest znana. Średni wiek zachorowania na ten fenotyp astmy to 25-35 lat. Rocznie w Polsce z powodu powikłań astmy umiera około 1500 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Astma jest chorobą nieuleczalną. Leczenie ma na celu wydłużenie życia chorego (poprzez niedopuszczenie do zgonu z powodu zaostrzeń choroby) oraz poprawę jakości życia (poprzez kontrolę objawów choroby).

Zgodnie z wytycznymi Global Initiative for Asthma i American Thoracic Society/European Respiratory Society, przyjętymi w Polsce, astmę ciężką, oporną na leczenie rozpoznaje się, gdy wymaga ona zastosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów w połączeniu z długo działającym β 2-agonistą (LABA, ang. long acting beta agonist), ewentualnie lekiem przeciwleukotrienowym lub teofiliną lub doustnego glikokortykosteroidu (OCS, ang. oral corticosteroid) przez \geq 50% ostatniego roku albo, gdy pomimo takiego leczenia astma pozostaje niekontrolowana.

Właściwym komparatorem dla mepolizumabu jest zatem standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) zgodna z wytycznymi klinicznymi (Global Initiative for Asthma, GINA 2015), obejmująca leczenie, w skład którego wchodzi objęte refundacją:

- ICS wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroid) (beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutykazon, mometazon),
- LABA (formoterol, salmeterol),
- LTRA leki modyfikujące leukotrieny (ang. leukotriene receptor antagonist) (montelukast),
- metyloksantyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu (teofilina),
- OCS (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon).

Eozynofilia może występować także w subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną IgE zależną, w której, jako terapia uzupełniająca do leczenia standardowego stosowany jest omalizumab (OMA). Jest on zatem także właściwym komparatorem dla mepolizumabu w tej subpopulacji pacjentów.

Omalizumab finansowany jest w ramach istniejącego programu lekowego („Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”) w skojarzeniu z SoC.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mepolizumab (MEPO), substancja czynna produktu leczniczego Nucala, jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG1, kappa) przeciwko ludzkiej interleukinie 5 (IL-5), głównej cytokinie odpowiedzialnej za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Mepolizumab hamuje aktywność biologiczną IL-5, ograniczając wytwarzanie oraz przeżywalność eozynofili.

Produkt leczniczy Nucala jest zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Produkt leczniczy Nucala jest przeznaczony do długotrwałego leczenia.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym obejmuje leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 82.0) w ramach programu lekowego.

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego dotyczą niepalących dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥ 150 komórek/ μl na wizycie kwalifikacyjnej albo ≥ 300 komórek/ μl w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie, którzy w celu kontroli astmy stosują wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów i innych leków, u których w ostatnim roku wystąpiły dwa lub więcej epizody zaostrzeń wymagające interwencji i nie są zainfekowani pasożytniczo.

Tym samym wskazane powyżej kryteria kwalifikacji do programu lekowego zawężają populację docelową 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 oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Nucala w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem wykorzystano dane z 9 randomizowanych badań klinicznych:

- 3 badania dotyczące mepolizumabu:
 - DREAM: z hipotezą superiority; oceną w skali Jadad: 5/5 punktów; populacją: MEPO iv + SoC wynoszącą n=154 osoby; PLC¹+SoC – n=159 osób; i okresem obserwacji: 52 tygodnie leczenia (+/- 5 dni) + 4 tygodnie okresu obserwacji (follow-up);
 - MENSA: z hipotezą superiority; oceną w skali Jadad: 5/5 punktów; populacją obejmującą w fazie zaślepionej N=576 pacjentów: grupa MEPO iv n=191 (ukończyło 175) i grupa MEPO sc n=194 (ukończyło 185) oraz grupa PLC n=191 (ukończyło 179); okresem obserwacji: 1-6 tyg. – faza wstępna, 32 tyg. – faza główna, 8 tyg. – dodatkowa obserwacja;
 - SIRIUS: z hipotezą superiority; oceną w skali Jadad: 5/5 punktów; populacją: grupa MEPO: n=69 (ukończyło 66), grupa PLC: n=66 (ukończyło 62); okresem obserwacji: 3-8 tyg. – faza wstępna, 24 tyg. – faza główna;
- 6 badań dotyczących omalizumabu:
 - Hanania 2011: z hipotezą superiority; oceną w skali Jadad: 5/5 punktów; populacją w wieku 12-75 lat: grupa OMA n=427; grupa PLC n=421; okresem obserwacji: 48 tyg. - faza randomizowana
 - INNOVATE: z hipotezą superiority; oceną w skali Jadad: 5/5 punktów; populacją: OMA: n=209, PLC: n=210; okresem obserwacji: 28 tyg. - faza randomizowana, 16 tyg. - faza przedłużona;
 - Chanez 2010: z hipotezą superiority; oceną w skali Jadad: 5/5 punktów; populacją: OMA n=20, PLC n=11 osób; okresem obserwacji: 16 tygodni leczenia (faza z randomizacją)
 - ETOPA: z hipotezą superiority; oceną w skali Jadad: 1/5 punktów; populacją OMA n=155, SoC n=49; okresem obserwacji 52 tygodnie;
 - EXALT: z hipotezą superiority; oceną w skali Jadad: 3/5 punktów; populacją OMA n=272 SoC n=128; okresem obserwacji: 32 tygodnie;
 - QUALITX: z hipotezą superiority; oceną w skali Jadad: 2/5 punktów; populacją w wieku 12-75 lat: OMA n=78, PLC n=38; okresem obserwacji: 20 tygodni.

Dodatkowo włączono 1 badanie jednoramienne (COSMOS – faza przedłużona badań MENSA i SIRIUS: z okresem obserwacji: 52 tyg. i populacją MEPO n=414, PLC n=237. Ocena w skali NICE 6/8 pkt.

Nie przedstawiono publikacji dotyczących skuteczności praktycznej.

Skuteczność

Porównanie MEPO vs PLC

Istotną statystycznie przewagę na korzyść MEPO vs PLC wykazano w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych:

- ocena jakości życia²
 - w 32 tyg. obserwacji w badaniu MENSA (MD³ zmiana względem PLC (95% CI) -7,0 (95%CI:-10.2;-3.8); ponadto dla wyodrębnionej subpopulacji pacjentów (n=177), u których liczba eozynofili we krwi była ≥ 500 komórek / μ l, wynik dla MEPO to -17,5 pkt. w porównaniu do PLC -8,6 pkt;

¹ placebo

² kwestionariusz SGRQ, w którym niższy wynik oznacza poprawę jakości życia

³ różnica średnich (mean difference)

- po 24 tyg. leczenia SIRIUS: MD Zmiana względem PLC (95% CI) -5,80 (95% CI: -10.60;-1.0);
- liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy spadła o:
 - 53% w badaniu MENSA, $RR^4=0.47$ (95%CI: 0.35; 0.64). W subpopulacji pacjentów z poziomem eozynofili we krwi powyżej 500 komórek/ μ l (n=177) grupa przyjmująca MEPO w porównaniu do kontroli wykazywała niższą średnią liczbę zaostrzeń (0,46 vs 2,20); suplement do badania MENSA wskazuje na korzystniejsze wyniki dla tej podgrupy o 80%, ale przedstawiono je jedynie w formie wykresu bez analizy statystycznej;
 - 32% w badaniu SIRIUS, $RR=0,68$ (95%CI: (0,47; 0,99));
- kontrola objawów astmy⁵:
 - MD -0,44 (95% CI: (-0,63; -0,25) w badaniu MENSA. (średnia zmiany względem stanu początkowego wyniosła -0,94 (SD⁶: 0,07), natomiast w grupie kontroli średnia zmiany była dużo niższa i wyniosła -0,50 (SD: 0,07). Obserwacja subpopulacji pacjentów (N=177) z poziomem eozynofili we krwi powyżej 500 komórek/ μ l wykazała różnice w punktacji ACQ pomiędzy MEPO (średnia: 1,19 pkt) a PLC (średnia: 0,45 pkt) na korzyść interwencji i wyniosła 0,78 pkt.
 - MD -0,52 95% CI: (-0,87; -0,17) w badaniu SIRIUS. spadek średniej wartości zmiany dla kwestionariusza ACQ-5 był dużo wyższy u pacjentów przyjmujących MEPO (-0,61; SD: 0,13) wobec pacjentów z kontroli (-0,09; SD: 0,13);
- zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykoidów (OCS):
 - OR 2,25 (95% CI: (1,13; 4,48)). W badaniu SIRIUS więcej przypadków obniżenia dawki OCS oraz więcej pacjentów, gdzie zastosowano wysokie redukcje dawki OCS przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli astmy w porównaniu do pacjentów otrzymujących PLC
 - OR= 2,31 95% CI: (1,15; 4,64) 54% MEPO osiągnęła zmniejszenie $\geq 50\%$ dawki OCS w stosunku do wartości wyjściowej, w porównaniu do grupy PLC gdzie takie zmniejszenie dawki osiągnięto u 33% procent pacjentów, różnica na korzyść interwencji była istotna statystycznie

Brak istotnych statystycznie różnic porównania MEPO vs PLC odnotowano dla:

- 100% redukcja dawki OCS w porównaniu z grupą kontrolną ;
- zmniejszenia zużycia OCS dla subpopulacji pacjentów z różnym wyjściowym poziomem eozynofili we krwi w subpopulacjach, u których poziom eozynofili był wyższy od 150 komórek/ μ l;

Skuteczność długookresowa MEPO vs PLC

W badaniu COSMOS zaostrzenia astmy obserwowano u 311 pacjentów (48%), z czego:

- 59 chorych (9%), wymagało hospitalizacji lub wizyty na SOR,
- 39 (6%) tylko hospitalizacji.

⁴ RR - ryzyko względne (relative risk, risk ratio);

⁵ wykonano przy użyciu kwestionariusza ACQ-5 (zawierający 5 pytań), który jest skróconą wersją kwestionariusza ACQ (7 pytań). Niższy wynik uzyskany w ACQ-5 oznacza lepszą kontrolę objawów choroby, zmiana o 0,5 pkt jest uznawana za istotną klinicznie. Wyniki powyżej 1,5 pkt świadczą o braku kontroli objawów astmy.

⁶ SD - odchylenie standardowe (standard deviation)

Prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej 1 zaostrzenia w 52 tygodniu badania wynosiło 49,1% (95% CI:(45,2;-53,1).

Kontrola astmy wg kwestionariusza ACQ-5 wskazała poprawę względem wartości bazowej w grupie pacjentów wcześniej leczonych MEPO jak i grupie PLC z wcześniejszych badań. Po przerwaniu leczenia MEPO w okresie follow-up (60 tydzień, ostatnia dawka została podana w 48 tyg.) kontrola objawów astmy wg kwestionariusza ACQ-5 pogorszyła się we wszystkich badanych grupach w porównaniu z wynikami odnotowanymi w 52 tygodniu (bez uzyskania istotności statystycznej).

Porównanie pośrednie MEPO vs OMA

Różnice nie istotne statystycznie pomiędzy wynikami leczenia MEPO w porównaniu do leczenia OMA w zakresie badanych punktów końcowych odnotowano dla punktów końcowych obejmujących:

- klinicznie istotne zaostrzenia astmy,
- częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy. populacji chorych wymagających przewlekłej terapii OCS⁷,
- zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji.

Istotna statystycznie na niekorzyść MEPO vs OMA była różnica w zakresie kontroli objawów astmy według zmian w punktacji kwestionariusza ACQ MD = 0,43 (95% CI: 0,14; 0,72).⁸

Bezpieczeństwo

Porównanie MEPO vs PLC

W ramieniu MEPO w porównaniu do PLC odnotowano istotnie statystycznie:

- mniejsze ryzyko (o 60 %) wystąpienia pogorszenia astmy u chorych otrzymujących MEPO podskórnie niż u pacjentów nie stosujących tego leku RR = 0,40 (95% CI: 0,22; 0,70) w badaniu MENSA; pogorszenie astmy w grupie MEPO w porównaniu z kontrolą wystąpiło u niższego odsetka pacjentów: MEPO vs PLC (n=13 vs n=29);
- niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (RR =0,08 95% CI: (0,01; 0,60);p=0,0137) w badaniu SIRIUS.

Na niekorzyść MEPO w porównaniu do grupy kontrolnej wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie:

- odsetka pacjentów z reakcją w miejscu podania (RR=2,79 95% CI: (1,12; 6,92)) w badaniu MENSA;
- ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania - metaanaliza badań MENSA i SIRIUS wskazuje, że jest ono około 2,5-krotnie wyższe (RR = 2,57 (95% CI: 1,16; 5,69)).

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy MEPO a kontrolą (badania MENSA i SIRIUS) odnotowano w punktach końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane - dla badania MENSA,

⁷ OCS - doustne kortykosteroidy (oral corticosteroid)

⁸ W próbach nad MEPO: MENSA i SIRIUS ocenę kontroli objawów astmy wykonano przy użyciu kwestionariusza ACQ-5 (zawierający 5 pytań skrócona wersja ACQ - 7 pytań), natomiast w badaniach nad OMA użyto pełnej wersji tego kwestionariusza.

- zgony,
- chorzy wycofani z badania ogółem,
- chorzy wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych,
- pogorszenia astmy dla badania SIRIUS.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach RCT było zapalenie śluzówki i gardła oraz bóle głowy. W badaniu COSMOS do najczęstszych zdarzeń niepożądanych podczas okresu leczenia należały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (30%), infekcje górnych dróg oddechowych (16%), oraz ból głowy (14%).

W każdym z badań MENSA SIRIUS odnotowano 1 zgon w grupie kontrolnej, w grupach MEPO nie odnotowano zgonów.

Bezpieczeństwo długookresowe MEPO vs PLC

W badaniu COSMOS stwierdzono wystąpienie:

- zdarzeń niepożądanych u 86% pacjentów, z czego u 19% pacjentów były one związane ze stosowanym leczeniem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych u 6% chorych, gdzie najczęstsze było: zaostrzenie lub pogorszenie astmy; przy czym u więcej niż jednego chorego wystąpiły tylko zapalenie płuc, migotanie przedsionków, zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie oskrzeli, zapalenie uchyłków oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

W badaniu nie odnotowano zgonów.

Porównanie pośrednie MEPO vs OMA

Porównanie pośrednie wykazało brak różnic pomiędzy MEPO a OMA w profilu bezpieczeństwa w zakresie punktów końcowych (w kategoriach ogólnych jaki i poszczególnych zdarzeń), m.in.:

- zdarzenia niepożądane ogółem oraz związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- liczba zgonów,
- chorzy wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Publikacja Haldar 2014 prezentuje wyniki badania obserwacyjnego uzyskane w okresie obserwacji 12 miesięcy po zaprzestaniu stosowania mepolizumabu w podaniu dożylnym (n=56, w tym 27 wcześniej leczonych MEPO). Uzyskane wyniki zaprezentowano w postaci funkcji czasu na wykresach.

Zaprzestanie stosowania MEPO wiązało się ze wzrostem liczby eozynofili we krwi wkrótce po zakończeniu leczenia i w ciągu 6 miesięcy osiągało wartości sprzed badania.

Na uwagę zasługują wyniki dot. częstości występowania ciężkich zaostrzeń. Obniżona w wyniku podawania MEPO częstość występowania ciężkich zaostrzeń w grupie uprzednio stosującej MEPO zaczęła znacząco rosnąć z chwilą zaprzestania leczenia by 6 miesiącach od zaprzestania leczenia odzyskać poziom sprzed leczenia. Po kolejnych 6 miesiącach (12 miesiącach obserwacji) była wyższa w grupie MEPO w porównaniu do grupy PLC, w której częstość ciężkich zaostrzeń nadal wykazywała tendencję spadkową uzyskując poziom dla grupy MEPO w chwili zaprzestania leczenia. Podsumowując, po 12 miesiącach od zakończenia terapii pacjenci z ramienia placebo wykazują mniejszą liczbę zaostrzeń niż pacjenci z ramienia MEPO w momencie zakończenia terapii mepolizumabem. Różnica nie była istotna statystycznie.

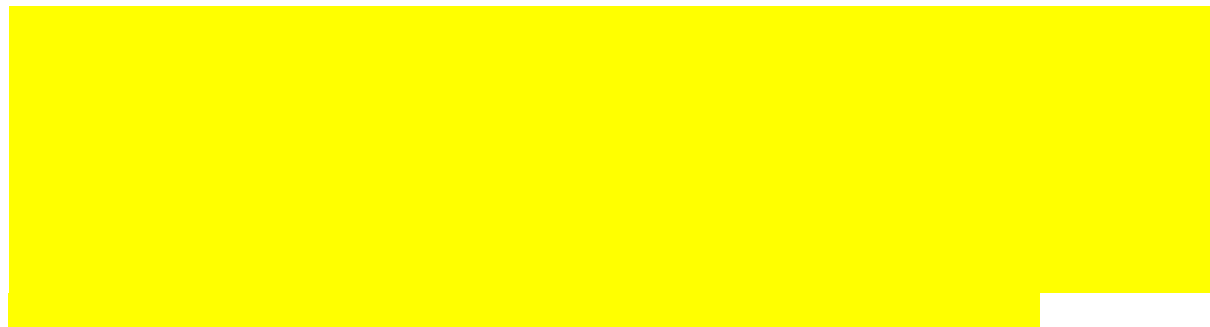
Podobną charakterystyką cechuje się ocena kontroli astmy mierzonej kwestionariuszem Juniper Asthma Control Questionnaire (JACQ). W okresie 12 miesięcy obserwacji od stosowania interwencji stan chorych przyjmujących placebo ulega polepszeniu i osiąga stan zbliżony do stanu pacjentów leczonych mepolizumabem w momencie zaprzestania podawania MEPO (stan pacjentów z grupy placebo po 12 miesiącach zbliża się do stanu pacjentów z grupy mepolizumabu w czasie „end of study”).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- w analizowanych badaniach stosowano różne dawki i różne drogi podania mepolizumabu; tymczasem dawka mepolizumabu zalecana w programie to 100 mg do podawania podskórnie raz na 4 tygodnie.
- badania dotyczące omalizumabu cechowały się heterogenicznością, m.in. w zakresie kryteriów włączenia, okresu obserwacji, punktów końcowych, co wpływa na wiarygodność wyników porównania pośredniego;
- w chwili przygotowywania materiałów analitycznych nie ma danych na temat skuteczności wnioskowanej terapii w przypadku subpopulacji chorych z relatywnie niskim poziomem eozynofilii, np. w zakresie 150-500 komórek/ μ l, natomiast zgodnie z zapisami programu lekowego tacy chorzy spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia MEPO; populacja z poziomem eozynofilii pow. 500 komórek/ μ l odnosi najwyższą korzyść z leczenia;
- populacja we włączonych badaniach obejmuje pacjentów młodszych (już od 12 r. ż.) niż we wnioskowanym programie (od 18 r. ż.) oraz pacjentów przyjmujących niższe niż w programie dawki wziewnych kortykosteroidów a także z niższą liczbą zaostrzeń w ciągu roku oraz niższymi wartościami natężonej objętości wydechowej FEV1 niż wymagane w programie.
- Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:
- brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite, co jest istotne z uwagi na cel leczenia astmy, którym jest wydłużenie życia chorego (poprzez niedopuszczenie do zgonu z powodu zaostrzeń choroby). W odnalezionych doniesieniach wpływ na przeżycie pacjentów nie stanowił pierwszorzędowego punktu końcowego, liczbę zgonów analizowano w ramach analizy bezpieczeństwa;
- liczba danych na temat bezpieczeństwa stosowania leku Nucala u osób starszych jest ograniczona;
- liczba danych długookresowych związanych z bezpieczeństwem dawki 100 mg MEPO podawanej we wstrzyknięciu podskórnym była ograniczona;
- jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy,
- należy mieć na uwadze, że odnalezione publikacje nie w pełni odpowiadają projektowi wnioskowanego programu lekowego, np. w zakresie czasu i przerw w terapii MEPO;
- brak jest badań bezpośrednio porównujących MEPO z OMA.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



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 zł wynosi 130 002 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), z wykorzystaniem:

- analizy kosztów użyteczności (CUA) dla porównania MEPO+SoC vs SoC, przy założeniu dożywotniego horyzontu czasowego
- analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania MEPO+SoC vs OMA+SoC, w rocznym horyzoncie czasowym.

Uwzględniono koszty leków, koszty podania, diagnostyki i monitorowania leczenia ciężkiej astmy, leczenia zaostrzeń astmy, leczenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków biologicznych, leczenia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem doustnych glikokortykosteroidów (OCS).

Wyniki CUA dla porównania MEPO+SoC vs SoC

Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ICUR) wynosi z perspektywy NFZ:

- 354 888 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS,
- [redacted] PLN/QALY z uwzględnieniem RSS.

Wartości z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są bardzo zbliżone, wobec czego odstąpiono od ich prezentowania w niniejszej rekomendacji.

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy oceniana interwencja bez względu na zastosowanie zaproponowanego RSS nie jest efektywna kosztowo.

Z deterministycznej analizy wrażliwości wynika, że parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy jest długość przyjętego horyzontu czasowego (+81%, gdy horyzont czasowy skrócony do 10 lat), wartość ryzyka zgonu związanego z astmą, częstość zaostrzeń oraz przyjęte wartości stóp dyskontowych.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, wskazują, że przy aktualnym prognozie efektywności kosztowej (130 002 PLN/QALY) oceniona technologia nie jest efektywna kosztowo ze 100% prawdopodobieństwem, zarówno bez RSS jak i z RSS.

Dla populacji pacjentów z ciężką astmą eozynfiową niekwalifikujących się do istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”, progowa cena zbytu za opakowanie leku Nucala (mepolizumab), przy uwzględnieniu aktualnego prognozie opłacalności na poziomie 130 002 PLN/QALY, wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego 2 106,06 PLN,
- z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) 2 103,22 PLN.

Wyniki CMA dla porównania MEPO+SoC vs OMA+SoC

Z perspektywy NFZ, roczne stosowanie MEPO w miejsce OMA wiąże się:

- z dodatkowymi kosztami na poziomie [redacted] nie uwzględniając RSS,
- z oszczędnościami na poziomie [redacted] uwzględniając proponowany RSS.

Wartości z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są bardzo zbliżone, wobec czego odstąpiono od ich prezentowania w niniejszej rekomendacji.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazują, że wyniki analizy minimalizacji kosztów są stabilne. Największy wpływ na wyniki mają założenia związane z dawkowaniem oraz częstością podawania komparatora.

Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (założenie braku różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami) dla porównania terapii z zastosowaniem MEPO vs OMA. Przyjął jednak założenie o różnej redukcji dawki OCS dla MEPO i OMA (niższe zużycie OCS dla pacjentów stosujących MEP), uzyskując wynik CMA bardziej korzystny dla MEPO. Z tego powodu Agencja przeprowadziła obliczenia własne przyjmując równe koszty związane ze stosowaniem OCS.

Stwierdzono, że założenie to ma marginalny wpływ na wyniki analizy. Zmiana kosztu inkrementalnego występuje na poziomie nie większym niż 0,2%.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

Ad. CUA – porównanie MEPO+SoC vs SoC

- występują rozbieżności pomiędzy modelem przedstawionym przez wnioskodawcę a projektem programu lekowego dotyczące:
 - oszacowania odsetka chorych spełniających kryteria kontynuacji leczenia w programie po 24 tyg. terapii;
 - zmniejszenia dawki stosowanych przewlekle OCS o co najmniej 5 mg w przeliczeniu na prednizon. Nie są dostępne dane wprost odpowiadające brzmieniu kryterium zapisanego w projekcie programu lekowego;
 - ograniczenia długości stosowania mepolizumabu do czasu zakładanego przez program lekowy (maksymalna długość terapii ograniczona do 24 miesięcy, po których musi nastąpić przerwa w stosowaniu leku na co najmniej 6 miesięcy). Model wnioskodawcy zakłada nieprzerwane stosowanie leku;
 - wyjściowej liczby zastrzeżeń u pacjentów włączanych do modelu.

Ad. CMA - porównanie MEPO+SoC vs OMA+SoC

- przyjęcie do wyliczeń różnej redukcji dawki OCS dla MEPO i OMA, mimo uznania za uzasadnione założenia o równorzędnej efektywności obu interwencji.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- szacowanie wyników zdrowotnych w CUA na podstawie estymowanych danych - brak jest danych długookresowych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa terapii mepolizumabem. Maksymalny okres obserwacji odnoszący się do stosowania MEPO wynosi 84 tygodnie. W celu wykonania oszacowań ekonomicznych dla dożywotnego horyzontu czasowego niezbędne było estymowanie danych na znacznie dłuższy okres, co zwiększa niepewność oszacowań związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem mepolizumabu. Wyniki analizy wrażliwości sugerują dużą zmienność wyników CUA w zakresie efektów zdrowotnych, co ogranicza wiarygodność wyników.
- brak jest jednoznacznych danych na potwierdzenie założenia o równorzędnej efektywności klinicznej mepolizumabu w porównaniu do omalizumabu, która uzasadniałaby zastosowanie analizy CMA. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie, na podstawie którego próbowano wykazać brak różnic pomiędzy wspomnianymi interwencjami, porównanie to ma jednak szereg ograniczeń (m.in. heterogeniczność porównywanych populacji czy brak zaślepienia w badaniach dla omalizumabu).
- w związku ze znaczącym wpływem na wyniki analizy wyników wymodelowanych w odległej przyszłości należy również zwrócić uwagę na niepewność związaną z możliwymi zmianami w rynku leków, które mogą w tym czasie nastąpić.

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. nr 122, poz.696 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 przypadku populacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niekwalifikujących się do istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”, z powodu braku refundowanego komparatora, nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Dla części populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do istniejącego programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)” zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Maksymalna cena zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Nucala (mepolizumab), przy której koszt stosowania MEPO nie jest wyższy od kosztu stosowania OMA wynosi z perspektywy NFZ 5 013,60 PLN, natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) 5 015,32 PLN.

Korygując założenia wnioskodawcy, Agencja przeprowadziła obliczenia własne przyjmując równe koszty związane ze stosowaniem OCS dla porównywanych interwencji, i uzyskała maksymalną cenę zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Nucala (mepolizumab), przy której koszt stosowania MEPO nie jest wyższy od kosztu stosowania OMA z perspektywy NFZ na poziomie 5 011,68 PLN. Cena ta jest tożsama z ceną z perspektywy wspólnej.

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.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne i perspektywy pacjenta w 4 letnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej dla MEPO ustalono na poziomie: 738 chorych w 2017 roku, 771 chorych w 2018 roku, 800 w 2019 roku, 823 w 2020 roku. W wariantach minimalnym/maksymalnym analizy liczebność populacji docelowej dla MEPO oszacowano odpowiednio na 547/871 chorych w 2017 roku, 572/910 w 2018 roku, 594/944 w 2019 roku oraz 611/927 w 2020 roku.

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono: koszty leku, koszty podania leków, koszty ryczałtu diagnostycznego, koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu, koszty leczenia zaostrzeń astmy, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) spowodują wzrost kosztów dla budżetu w kolejnych czterech latach funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego (2017-2020 r.) na poziomie (bez RSS/z RSS):

- 9,6/ [] mln PLN,
- 19,5/ [] mln PLN,
- 23,8/ [] mln PLN,
- 26,3/ [] mln PLN..

Natomiast w ramach scenariuszy skrajnych wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Nucala w ramach wnioskowanego PL spowodują wzrost kosztów dla budżetu płatnika w kolejnych latach refundacji (2017-2020 r.) w wariantach minimalnym/maksymalnym bez RSS (z RSS) na poziomie ok.:

- 5,0/12,8 ([] / []) mln PLN,
- 10,4/25,9 ([]) mln PLN,
- 12,7/31,6 ([] / []) mln PLN,
- 14,0/34,8 ([] / []) mln PLN.

W przypadku objęcia produktu leczniczego Nucala refundacją w ramach uzgodnionego programu lekowego, oszczędności z perspektywy pacjenta wyniosą ok.:

- 10,98 tys. PLN,
- 22,24 tys. PLN,
- 27,10 tys. PLN,
- 29,91 tys. PLN, odpowiednio w 4 kolejnych latach działania wnioskowanego programu.

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka nie wpływa na poziom wydatków z perspektywy pacjenta.

Analizę wrażliwości przedstawiono dla zmiennych: zużycie OMA na cykl, liczba podań OMA na cykl, udział chorych kwalifikujących się do MEPO i OMA, którzy otrzymają MEPO, rodzaj stosowanego leczenia standardowego. Różnice w wydatkach inkrementalnych między analizą wrażliwości a analizą podstawową w poszczególnych latach refundacji nie przekraczają 0,3%.

Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca założył, że każdy chory z zaostrzeniem astmy wymagającym podania zwiększonej dawki doustnych glikokortykosteroidów odbywa wizytę ambulatoryjną celem kontroli zaostrzenia oraz przypisania leku, co zdaniem Agencji jest wariantem mało prawdopodobnym (koszt zaostrzeń zredukowano o koszt wizyty ambulatoryjnej).

Przyjęta przez wnioskodawcę z badania SIRIUS wartość redukcji dawki OCS o [] może nie przekładać się na warunki polskiej praktyki klinicznej. Za polską publikacją przyjęto redukcję dawki OCS o 7,72 mg/dzień.

Ponadto w obliczeniach Agencji przyjęto wyższy niż w analizie wnioskodawcy odsetek pacjentów leczonych OMA, u których poziom eozynofilii we krwi wynosi > 150 komórek/ μ l (90% na podstawie maksymalnego odsetka z opinii eksperckich).

Ostatni czynnik ma największy wpływ na poziom kosztów terapii i przy nieuwzględnieniu/uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, spowoduje wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- 11,1/ [] mln PLN w pierwszym roku refundacji,
- 22,6/ [] mln PLN w drugim roku,
- 27,5/ [] mln PLN w trzecim roku,
- 30,3/ [] mln PLN w czwartym roku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego.

Różnica w stosunku do wariantu podstawowego wnioskodawcy w kolejnych latach wynosi odpowiednio: 1,5/■ mln PLN, 3,1/■ mln PLN, 3,7/3,0 mln PLN i 4,0/■ mln PLN.

Dla pozostałych czynników wzrost wydatków płatnika publicznego względem analizy podstawowej nie przekroczył 0,04%.

Ograniczenia analizy

U podstaw wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie populacji jak najbliższe jej rzeczywistej liczebności, natomiast wartość przedstawiona przez wnioskodawcę może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego z kilku powodów:

- oszacowania epidemiologiczne (kryterium wiekowe to 12 lat i więcej) są wyższe i określają populację docelową dla MEPO na 1321 chorych w dwóch pierwszych latach trwania programu (2017-2018), 1320 w roku 2019 oraz 1322 w roku 2020;
- dane NFZ wskazują na stabilizację liczebności pacjentów z wnioskowanym rozpoznaniem w latach 2013-2015. Mimo tego szacunki wnioskodawcy wskazują tendencję wzrostową;
- najwyższa wartość odsetka pacjentów leczonych OMA, u których poziom eozynofilii we krwi wynosi > 150 komórek/ μ l, w opiniach eksperckich szacowana jest na 90% i tyle w obliczeniach własnych przyjęła Agencja. Tymczasem w modelu wnioskodawcy przyjęto wartość 78% na podstawie badania Tran 2016, którego populacja dość istotnie odbiega od populacji określonej kryteriami kwalifikacji PL dla OMA, gdyż uwzględnia różne stopnie ciężkości tej choroby, w tym postać łagodną; Obliczenia własne Agencji wskazują, że wzrost ww. odsetka może spowodować wzrost wydatków płatnika publicznego w poszczególnych latach refundacji względem analizy podstawowej nawet o 1,2-3,3 mln PLN w wariancie z RSS, co stanowi ok 15% wydatków inkrementalnych szacowanych w wariancie podstawowym;
- niespójność danych wejściowych do modelu zapisami (na podstawie realizowanego dla OMA programu lekowego) z zapisami wnioskowanego programu dla MEPO (liczba zaostrzeń astmy, natężona objętość wydechową pierwszo-sekundową FEV1, brak kontroli astmy w kwestionariuszu ACQ oraz średnia punktów w teście kontroli jakości życia AQLQ). Wnioskodawca szacując populację chorych kwalifikujących się jednocześnie do OMA i MEPO odniósł się jedynie do kryteriów wieku i poziomu eozynofilii we krwi. Natomiast, pacjenci leczeni OMA w istniejącym PL, w odróżnieniu od pacjentów stanowiących populację docelową wnioskowanego programu MEPO, nie muszą spełniać łącznie kryteriów. Stąd odsetek pacjentów kwalifikujących się jednocześnie do leczenia OMA oraz MEPO może być niższy niż oszacowany; oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na liczebności populacji chorych obecnie otrzymujących OMA.

Ponadto, na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet mają wpływ takie aspekty jak:

- liczba zaostrzeń występuje częściej po stronie opieki standardowej bez leczenia biologicznego (w celu podania zwiększonej dawki doustnych glikokortykosteroidów odbywa wizytę ambulatoryjną). Wnioskodawca przyjął założenie, że każdy chory z zaostrzeniem astmy wymagającym podania zwiększonej dawki doustnych glikokortykosteroidów odbywa wizytę ambulatoryjną celem kontroli zaostrzenia oraz przypisania leku. Nie można wykluczyć, że pacjent jest zabezpieczony farmakologicznie na występowanie zaostrzeń i po ustąpieniu objawów zaostrzenia nie zgłosi się do ambulatorium. Oszacowane koszty komparatora mogą być zawyżone i tym samym inkrementalnie obniżyć koszt związany z refundacją wnioskowanej interwencji.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- dane dotyczące zmniejszenia dawki OCS podczas terapii OMA i MEPO pozyskano z badania SIRIUS, którego obserwacje mogą nie przekładać się na warunki polskiej praktyki klinicznej.

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 w ocenianych wskazaniach.

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

W celu uwolnienia środków na pokrycie szacowanego wzrostu kosztów związanych z refundacją MEPO wnioskodawca wskazuje założenie o wprowadzeniu do refundacji nowych preparatów etanerceptu (odpowiedników dla leku Enbrel) od początku 2017 roku, w związku z wygaśnięciem praw ochrony patentowej proponowanych substancji w Europie.

Zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wprowadzone leki generyczne będą miały cenę niższą o 25% od obecnych preparatów.

Według wnioskodawcy, szacowana kwota uwolnionych środków przy powyższym uwzględnieniu założeniu o obniżeniu ceny, wyniesie 22,5 mln PLN rocznie, co w ciągu dwóch lat ma dać kwotę 45,1 mln PLN, w trzech 67,6 mln PLN, a w czterech 90,1 mln PLN. Oszacowana w ten sposób kwota przekracza szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją terapii MEPO w ciężkiej astmie eozynofilowej w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet płatnika.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki przedstawione w publikacji Haldar 2014, która raportuje wyniki z okresu 12 miesięcy od czasu zakończenia terapii mepolizumabem wskazują, że po 12 miesiącach od zakończenia terapii pacjenci z ramienia placebo wykazują mniejszą liczbę zaostrzeń niż w momencie zakończenia terapii mepolizumabem

Ocena kontroli choroby za pomocą kwestionariusza Juniper Asthma Control Questionnaire (JACQ) wskazuje, że stan chorych przyjmujących placebo ulega polepszeniu w okresie 12 miesięcy obserwacji i osiąga stan zbliżony do stanu pacjentów leczonych mepolizumabem w punkcie czasowym „end of study”. Przyjmując powyższe można zakwestionować długookresowe inkrementalne zyski w efektach zdrowotnych, co prowadziłoby do wniosku o przeszacowaniu zysku QALY, a co za tym idzie do zaniżenia współczynnika ICUR.

Wobec powyższego, wskazane byłoby uzależnienie instrumentu dzielenia ryzyka od skuteczności wnioskowanej terapii.

Jednocześnie instrument proponowany przez wnioskodawcę nie zapewnia efektywności kosztowej, wobec czego w pełni zasadne jest jego pogłębienie.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z definicją kod ICD-10 J82 nie obejmuje:

- stanów wtórnych do aspergilozy (B44.-);
- stanów wtórnych do stosowanych leków (J70.2-J70.4);

- stanów wtórnych do określonych infestacji pasożytniczych (B50-B83);
- stanów wtórnych do układowych chorób tkanki łącznej (M30-M36).

Kryteria wnioskowanego programu lekowego dążą jedynie do wykluczenia pacjentów z zakażeniami pasożytniczymi. Należy rozważyć dodanie zapisu wykluczającego pacjentów ze stanami wtórnymi do aspergilozy, układowych chorób tkanki łącznej oraz stosowania leków (ostre polekowe zaburzenia dotyczące tkanki śródmiąższowej płuc, przewlekłe polekowe zaburzenia dotyczące tkanki śródmiąższowej płuc, polekowe zaburzenia dotyczące tkanki śródmiąższowej płuc, nieokreślone). Dlatego należy rozważyć dodanie stosowanych badań podczas diagnostyki służącej kwalifikacji do programu lekowego (w przypadku aspergilozy diagnostyka opiera się m. in. na: analizie historii astmy, badaniu płwociny, wysokorozdzielczym CT klatki piersiowej, testach skórnych na antygen *Aspergillus* oraz badaniu poziomowi IgE).

W kryteriach kwalifikacji widnieje zapis wykluczający pacjentów z zakażeniami pasożytniczymi stwierdzonymi na podstawie badania kału, jednak w części „BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU” brak jest wyszczególnionych badań mających na celu wykluczenie takich zakażeń. Należy również podkreślić, że badanie wyłącznie kału nie jest wystarczające do wykrycia, niektórych zakażeń pasożytniczych (m. in. toksokarozy).

Zgodnie z kryteriami wykluczenia z badań pierwotnych należy rozważyć dodanie kryterium wykluczenia dla pacjentów z innymi istotnymi klinicznie chorobami płuc.

Należy rozważyć uzupełnienie badań diagnostycznych wnioskowanego programu lekowego o testy, które umożliwią dokładniejszą diagnostykę fenotypu astmy eozynofilowej wśród pacjentów z ciężką astmą, np. pomiar eozynofilii w płwocinie czy pomiar wydychanego tlenu azotu (FENO).

Badanie liczby eozynofilii we krwi obwodowej nie jest wystarczająco czułe i swoiste (Walford 2014). Wykazano, że w przypadku astmy korelacja między poziomem eozynofilii we krwi obwodowej a poziomem eozynofili w płwocinie może być niemiernodajna. Autorzy badania Walford 2014 sugerują, że eozynofilia związana z krwią obwodową może być markerem stopnia ciężkości astmy, ale nie koreluje jednoznacznie z poziomem eozynofilii w płwocinie. Wytyczne ATS 2011 silnie rekomendują stosowanie testu FENO w diagnostyce eozynofilowego zapalenia górnych dróg oddechowych.

Na podstawie wyników publikacji MENSA można wnioskować, że korzyść kliniczna ze stosowania OMA w zakresie redukcji zaostrzeń astmy jest wyższa dla pacjentów z poziomem eozynofilii (≥ 500 komórek/ μl) niż w przypadku populacji ogólnej (≥ 150 komórek/ μl). Brak jest danych na temat skuteczności terapii w przypadku chorych z poziomem eozynofilii w zakresie 150-500 komórek/ μl . W świetle powyższego można rozważyć zawężenie populacji docelowej wnioskowanego programu lekowego względem poziomu eozynofilii do grupy pacjentów osiągających największą korzyść z leczenia.

Eksperti ponadto wskazują, że:

U pacjenta z ciężką astmą eozynofilową nie można oczekiwać istotnych fluktuacji wartości wymienionych testów na przestrzeni jednego tygodnia. Wyjściowe ACQ i AQLQ mają służyć, jako wartość odniesienia w późniejszej ocenie skuteczności terapii – niemniej jednak okres ważności testów, aczkolwiek konieczny, mógłby być traktowany mniej rygorystycznie

Niejasny jest punkt dotyczący odstępu 6 miesięcy od innej terapii biologicznej. Ta wartość liczbowa nie ma żadnego uzasadnienia w badaniach naukowych czy obserwacjach klinicznych. Wiadomym jest, że w praktyce od odstawienia omalizumabu u większości pacjentów objawy kliniczne astmy nasilają się lub powracają do poziomu wyjściowego w ciągu 1-3 miesięcy obserwacji.

Wątpliwości może budzić zalecony okres oceny skuteczności leczenia (po 24 tygodniach). W programie terapii omalizumabem zaleca się pierwszą wizytę monitorującą po 16 tygodniach. W większości prac obserwowano istotną poprawę kontroli i spadek liczby zaostrzeń w ciągu pierwszych 4 miesięcy terapii.

Błędnym zapisem programu jest wymóg wykonania pomiaru PEF u pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego. Zapis ten jest niezgodny z wiedzą medyczną i może stanowić zagrożenie dla zdrowia pacjentów. Warto zwrócić uwagę, że zarówno standardowe badanie spirometryczne jak i pomiar PEF wykonywane są poprzez manewr natężonego wydechu (manewr Tiffneau), a pomiary te różnią się tylko czasem trwania wydechu. Przeciwwskazania do wykonania spirometrii wynikają z potencjalnego zagrożenia wynikającego z użycia tłoczni brzusznej i wzrostu ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej, czaszki i jamy brzusznej. Te same zastrzeżenia mogą dotyczyć pomiaru PEF. W przypadku przeciwwskazań do wykonania spirometrii należy odstąpić od wykonania badania zgodnie z powszechnie akceptowalnym standardem.

Błędnym zapisem programu jest wymóg wykonania pełnego kwestionariusza jakości życia AQLQ na każdej wizycie w programie. Jest to istotne i niepotrzebne obciążenie ośrodków prowadzących terapię w programie i pacjentów. Całkowicie wystarczający jest kwestionariusz miniAQLQ (vide program lekowy omalizumab).

W odniesieniu do kryterium uzyskania poprawy klinicznej (kontynuacji leczenia w programie) właściwszy wydaje się zapis podobny, jak w programie z omalizumabem – gdzie należy wykazać poprawę w zakresie 2 z 3 kryteriów (ACQ, mAQLQ i zużycia GKS systemowych).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną dotyczącą stosowania mepolizumabu Global Initiative for Asthma GINA 2016:

- Wytyczne GINA wskazują na możliwość stosowania mepolizumabu w ramach 5 stopnia intensywności terapii u pacjentów w wieku powyżej 12 roku życia z ostrą astmą eozynofilową. W wytycznych nie przedstawiono szczegółowych zaleceń odnośnie terapii mepolizumabem.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji finansowych odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH 2016) i 1 rekomendację negatywną (The National Institute for Clinical Excellence, NICE 2016):

- CADTH rekomenduje stosowanie mepolizumabu ze względu na wykazaną korzyść kliniczną względem terapii standardowej, pomimo braku efektywności kosztowej.
- NICE 2016 opublikowało pozytywną rekomendację do refundacji na terenie Wielkiej Brytanii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Nucala jest refundowana w Belgii, Danii, Finlandii, Szwajcarii, Hiszpanii, Holandii, Łotwie, Islandii i Luksemburgu.

- Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 19.09.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.807.2016.3.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Nucala, mepolizumab, 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, kod EAN: 5909991246617 w ramach programu lekowego "Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J45), 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 124/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Nucala (mepolizumab) kod EAN: 5909991246617, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82.0)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Nucala (mepolizumab) kod EAN: 5909991246617, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J82.0)” .
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nucala (mepolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10 J 82.0)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.31.2016.